UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

FACULTÉ DES SCIENCES DE MARSEILLE

N° D'ORDRE : 67

THÈSES

présentées à

LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

pour obtenir
le Grade de Docteur es-Sciences Naturelles

par

Léon GARNIER

Professeur au Lycée Thiers

PREMIERE THESE :

Facteurs Endocriniens de l'Absorption Intestinale de l'Eau et du ClNa dans des conditions physiologiques.

DEUXIEME THESE :

Propositions données par la Faculté

Soutenue
le 9 février 1956
devant la Commission d'Examen

MM. M. ABELOOS, Président ;

P. ROUARD,
P. BENOIT,
G. MORIN,
} Examinateurs.

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

FACULTÉ DES SCIENCES DE MARSEILLE

N° D'ORDRE :

THÈSES

présentées à

LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

pour obtenir
le Grade de Docteur es-Sciences Naturelles

par

Léon GARNIER

Professeur au Lycée Thiers

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PREMIERE THESE :

Facteurs Endocrniens de l'Absorption Intestinale de l'Eau et du ClNa dans des conditions physiologiques.

DEUXIEME THESE :

Propositions données par la Faculté

Soutenue
le 9 février 1956
devant la Commission d'Examen

MM. M. ABELOOS, Président ;

P. ROUARD,
P. BENOIT,
G. MORIN,
} Examinateurs.

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

FACULTÉ DES SCIENCES DE MARSEILLE

Mort au Champ d'Honneur :
M. F. MARTY
Maître de Conférences de Mathématiques (14 juin 1940)

Doyens et professeurs honoraires : MM. MARCHAND, E. TRAYNARD

Professeurs honoraires :

MM. GAULLERY, J. PÉRÈS, G. PETIT, J. BOSLER, M. KOLLMANN, R. THIRY, A. TIAN

Maîtres de Conférences honoraires : MM. H. BIMAR, D. RICARD

Doyen : M. P. CHOUX

Assesseur : M. P. ROUARD

Secrétaire Principal : M. C. MOYNAULT

Professeurs :

MM.
L. MARGAILLAN, Chimie industrielle.
G. CORROY, Géologie et Minéralogie.
P. CHOUX, Botanique générale.
R. CERIGHELLI, Agronomie tropicale.
J. VALENSI, Mécanique des Fluides.
P. ROUARD, Physique générale.
P. DESNUELLE, Chimie biologique.
M. ABELOOS, Zoologie générale.
R. MERIGOUX, Physique industrielle.

MM.
P. VINCENSINI, Calcul différentiel et intégral.
H. CALVET, Chimie générale.
P. BENOIT, Physiologie.
C. FEHRENBACH, Astronomie.
A. FAVRE, Mécanique de l'athmosphère.
H. CABANNES, Mécanique rationnelle.
A. GUILLEMONAT, Chimie (M.P.C.).
J.M. PERES, Biologie animale (S.P.C.N.).

Professeurs sans chaire :

MM.
C. JAUSSERAN, Physique (M.P.C.).
R. MOLINIER, Biologie végétale.
G. CARPENI, Chimie (S.P.C.N.).

MM.
P. COTTON, Physique (P.C.B., S.P.C.N.).
J. ETZGER, Chimie (P.C.B.).

Maîtres de Conférences :

MM.
J. TIMOND-DAVID, Biologie animale (P.C.B.).
L. FOURES, Mathématiques générales.
Mme Y. FOURES, Méthodes mathématiques de la Physique.

MM.
G. BODIOU, Mathématiques (M.P.C.).
Mlle M. GONTCHAROFF, Biologie marine.
M. NAUDET, Chimie des Corps gars.
D. MALE, Physique générale.
R. ACHER, Chimie biologique.

Chargés de Conférences :

MM.
G. MALCUIT, Botanique appliquée.
Mme S. TAXY-FABRE, Géographie physique et appliquée.
B. GOUZON, Physiologie.
C. GOUVERNET, Géologie.
J. MORIN, Physiologie générale.
DELPECH,, Psychologie.

MM.
CHARLIER DE CHILLY, Mathématiques.
J. BRUN, Mathématiques.
P. METRAL, Mathématiques.
G. DURAND, Physique.
Mlle GAVINI, Psycho-Physiologie.
J. CHOUTEAU, Physiologie générale.
L. GAFFIER, Biologie végétale.

A mes Maîtres :

Georges MORIN,
Doyen de la Faculté de Médecine de Marseille ;

Vincent DONNET,
Professeur à la Faculté de Médecine ;

P. ROUARD,
Professeur à la Faculté des Sciences,

Hommage de profonde reconnaissance.

*
* *

A Monsieur le Professeur M. ABELOOS qui m'a fait l'honneur de présider mon Jury de Thèse,

A Monsieur le Professeur P. BENOIT qui a bien voulu m'aider et siéger à mon Jury,

Expression de respectueuse reconnaissance.

*
* *

A mes Maîtres de la Faculté des Sciences :

Monsieur le Doyen P. CHOUX,

Monsieur le Professeur G. CORROY,

Souvenir reconnaissant de leur Enseignement.

*
* *

A la mémoire de ma Mère,

A ma Femme et ma Fille,

A mes Collègues et Amis du Lycée et notamment

Messieurs les Professeurs agrégés SOYER, TACHOIRE et LOZA qui m'ont soutenu dans des moments difficiles et aidé de leurs conseils.

A mes Camarades et Amis du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine, avec mes remerciements pour leur aide cordiale.

INTRODUCTION

La question étudiée constitue une modeste partie du vaste problème de l'absorption intestinale. Elle est limitée volontairement au cas de l'eau et des solutions de ClNa, et plus précisément à la résorption globale de ceux-ci (« net flux » des anglo-saxons). Mais, même sous cette forme élémentaire, la recherche se heurte dès le départ à tous les problèmes fondamentaux soulevés à propos de l'ensemble de la fonction, qu'ils soient de pure technique ou qu'ils s'élèvent au niveau des grands principes et des controverses philosophiques.

Lorsqu'on parcourt la littérature consacrée au sujet qui nous occupe, on est frappé par l'insistance avec laquelle, sous des modes d'expressions différents, d'une manière plus ou moins directe, la même question est réitérée : « Les phénomènes d'absorption ressortissent-ils à l'idiosyncrasie de l'épithélium intestinal ou bien peuvent-ils s'expliquer par les lois physico-chimiques connues » ?

De Longet (1873) à la période contemporaine, des méthodes de mesures globales aux méthodes d'analyse autorisées par l'usage de l'eau lourde et des isotopes radioactifs, l'ambition des chercheurs paraît avoir été d'expliquer la totalité du phénomène de la résorption de l'eau et des sels par un processus unique reposant sur une propriété plus ou moins complexe.

On a coutume d'appeler « vitalistes » ceux des chercheurs qui localisent cette propriété complexe dans la cellule vivante de l'épithélium intestinal dont « le pouvoir absorbant » serait l'expression d'un mode de vie spécifique.

On pourrait appeler « mécanistes » ceux des chercheurs qui croient pouvoir expliquer le phénomène par l'intervention des forces physico-chimiques régissant communément les rapports du monde minéral.

La membrane intestinale n'est pas une membrane inerte et il paraît assez vain, dans les conditions expérimentales actuelles, de vouloir traduire en formules mathématiques les diverses étapes

de son activité. Mais il paraît non moins vain d'affirmer l'indépendance des cellules de la barrière intestinale à l'égard des variables physico-chimiques qui déterminent à chaque instant les propriétés dynamiques des milieux extérieur et intérieur qui baignent ces cellules.

Le plus grand nombre des chercheurs actuels manifestent d'ailleurs une claire conscience de ces postulats fondamentaux et les phases métaphysiques aussi bien que scientistes de l'interprétation du phénomène d'absorption sont largement dépassées. Devant la complexité du problème l'investigation moderne adopte une attitude critique : critique des méthodes utilisées, critique des résultats. Par cette voie il est indubitable que des progrès importants ont pu être acquis mais la prétention à la découverte d'*une* loi de la résorption intestinale de l'eau et des sels paraît incompatible avec le nombre de variables actuellement connues qui sont impliquées dans le phénomène.

Cette évolution de l'esprit de la recherche ne constitue cependant pas une manière de désaveu de la prétention de comprendre les phénomènes de la vie. Bien loin de les reléguer dans le monde des mystères et des vertus occultes, elle est l'affirmation de ce que les problèmes ne peuvent se résoudre que lorsqu'ils sont clairement posés et que le débat entre mécanistes et vitalistes n'est en fait qu'une querelle de mots sur un pseudo-problème. Mais il serait faux de nier la valeur euristique de cette controverse quasi séculaire puisque, par le jeu d'expériences qui furent des confirmations ou des négations de thèses opposées, elle élargit peu à peu et d'une manière considérable le champ de l'investigation.

Notre propre travail, sur un point, ne fait que reprendre, avec une technique nouvelle, le problème abordé à la fin du siècle précédent par l'école allemande et au début du siècle par les français Nobecourt et Vitry [191], Carnot et Arnet [36] ; son originalité n'est que de second ordre et tient essentiellement à ce qu'il apporte une confirmation, sur l'animal conscient et dans des conditions quasi-physiologiques des propriétés générales antérieurement découvertes par les chercheurs précités.

Sur un autre point, nous avons développé la recherche autour d'une idée qui s'est imposée près de divers auteurs dès que la notion d'hormone fut assez largement accréditée, à savoir que l'action excitatrice de ces substances pouvait étendre son champ sur l'intestin lui-même dans les phénomènes de résorption. La nouveauté de nos résultats tient à la variété des hormones utilisées et aux conditions expérimentales.

Enfin la confrontation de nos essais avec les données actuel-

lement connues sur le fonctionnement du néphron nous a conduit à suggérer une synergie fonctionnelle du rein et de l'intestin dans le maintien de la constance du milieu intérieur toutes les fois qu'un déplacement de l'équilibre entraînait la libération d'hormones impliquées dans la régulation des mouvements de l'eau et des sels.

*
* *

Ces recherches ont été effectuées dans le laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine de Marseille, sous la haute et bienveillante autorité de notre Maître le Doyen G. Morin, qui nous permit de les entreprendre et de les poursuivre.

Le professeur agrégé V. Donnet, qui en fut l'initiateur, les a jalonnées de sa virtuosité chirurgicale et de son amicale sollicitude. Sa compétence particulière dans le domaine de l'endocrinologie a permis d'élargir le cadre de ce travail bien au-delà de l'intention initiale. Mais l'utilisation « d'animaux chroniques » imposant un rythme d'essais beaucoup plus long que l'expérimentation aiguë, il en résulte que le présent bilan, après un travail s'étendant de 1948 à 1955, ne saurait être qu'un bilan partiel appelant des vérifications et des compléments sur de nombreux points.

L'exposé de notre contribution personnelle au problème comprendra 9 parties :

1°) Méthode de travail.
2°) Influence de la concentration sur la résorption des solutions de ClNa.
3°) Influence du repas.
4°) Rôle des hormones post-hypophysaires.
5°) Rôle de la thyroïde.
6°) Rôle des hormones sexuelles femelles.
7°) Rôle des minéralo-corticoïdes.
8°) Aspect intestinal de la thermorégulation.
9°) Conclusion.

De manière à insérer ce travail dans son contexte historique, nous dessinerons d'abord à grands traits une vue chronologique des faits et des idées qui s'y rapportent puis nous ferons une revue critique des diverses techniques couramment utilisées.

CHAPITRE PREMIER

ÉVOLUTION DES FAITS ET DES IDÉES SUR LA RÉSORPTION INTESTINALE DE L'EAU ET DES SELS

Ainsi que nous l'avons indiqué dans le chapitre précédent, les nécessités expérimentales nous ont fait une obligation de reprendre le problème de la résorption de l'eau et des sels dans les termes mêmes où de nombreux chercheurs l'avaient déjà posé. Cette étude préliminaire constituant le banc d'essai de la technique adoptée, notre historique ne peut se limiter strictement au sujet recouvert par le titre. Nous exposerons donc successivement les idées et les faits se rapportant à la résorption de l'eau et des sels puis les données peu nombreuses se rapportant à l'intervention des hormones dans le phénomène de résorption en général.

Pour la littérature antérieure à 1930, nous avons largement utilisé les traités ou études exhaustifs de Longet (1873) [166], Verzar (1929) [249], Magee (1930) [168], Combemale (1931, in *Traité de physiologie* Roger, Binet) [44], Goldschmidt (1921) [99].

A. — CONCEPTIONS ET DONNÉES EXPERIMENTALES CLASSIQUES

Le développement tardif de l'histologie a assuré aux interprétations d'Hippocrate et de Galien un crédit qui s'étend pratiquement jusqu'au début du siècle précédent. « Les veines de l'estomac et des intestins, dit Hippocrate, attirent la partie la plus claire et la plus liquide du boire et du manger ; mais le plus épais

reste et devient matière fécale, dans les derniers des intestins ». Galien soutient le même point de vue des bouches absorbantes douées de la faculté de choisir ce qui convient à l'organisme.

Ces rappels n'ont pas qu'un intérêt historique, ils montrent que ce qu'on appelle encore « pouvoir sélectif » de la membrane intestinale, est la transposition en langage moderne de ces théories de Galien.

La constatation tardive que les veines ne débouchent pas dans l'intestin et ne sauraient par conséquent y assumer une fonction de bouche absorbante, en ruinant les théories antiques assura à l'expérience de Dutrochet sur la diffusion à travers une membrane (1836), puis aux travaux de Traube et Pfeffer sur l'osmose un vaste champ d'application. Poiseuille et Liebig (1848) en tirent argument pour expliquer l'action purgative des sulfates de soude et de magnésie, tandis que Prinsgheim [201], Naegeli [189] et De Vriès [258] en vérifient la validité sur les cellules et tissus végétaux. Mais lorsque l'euphorie scientiste des années 1880 à 1890 se fut apaisée, une série de faits nouveaux ébranlèrent sévèrement la confiance témoignée jusque là à la valeur explicative des lois de l'osmose.

Presque simultanément Heindenhain [123], Cohnheim [42] et Reid [209] publiaient une série de faits expérimentaux qui constituaient apparemment autant de réfutations de la théorie mécaniste.

Heidenhain montre tout d'abord que l'intestin est capable de résorber du sérum, donc des solutions isotoniques au sang et qu'il y a passage de ClNa de la lumière intestinale vers le sang lorsqu'on utilise des solutions à 3 ‰ et ce n'est que lorsque la concentration en sel dépasse 20 ‰ que le mouvement de l'eau inverse sa direction. Par contre, l'intoxication de la membrane intestinale par du FNa, par exemple, donne une physionomie nouvelle aux phénomènes en paraissant les plier aux lois de la diffusion.

La conclusion de cet auteur est que les lois physiques considérées jusque là comme le support du phénomène ne suffisent pas à elles seules à l'expliquer. Elles l'expliquent partiellement puisqu'elles permettent de prévoir les mouvements des sels vers le milieu intérieur lorsqu'on utilise des solutions hypertoniques, et de même les mouvements d'eau lorsque le liquide expérimental est de l'eau pure. Mais les mouvements d'eau dans le premier cas et de sel dans le second cas ne peuvent s'interpréter qu'à la lumière d'une activité spécifique de la cellule épithéliale, activité qui se confond avec sa propre vie et qui disparaît lorsque la cellule est tuée. On voit donc, dans le cadre de ce schéma, que Heindenhain

n'est pas « vitaliste » *stricto sensu* et qu'il conçoit le phénomène de résorption d'eau et des sels comme la résultante de deux activités : une activité physique, une activité vitale.

Avec Cohnheim, l'interprétation perd son éclectisme. Cet auteur justifie sa conception purement vitaliste par l'observation que, dans les conditions normales, le courant liquidien est polarisé de l'intestin vers le sang et que, réciproquement, les substances diffusibles du sang ne parviennent pas en quantité notable dans l'intestin. C'est ainsi que des solutions de glucose de concentration quelconque enfermées dans une fistule de Vella pratiquée sur un chien anesthésié deviennent isotoniques au sang avant d'être résorbées. L'isotonicité est obtenue par la résorption sélective du glucose si la solution est initialement hypertonique et par la résorption d'eau si la solution est initialement hypotonique mais jamais le ClNa du milieu intérieur ne franchit la barrière intestinale pour jouer un quelconque rôle dans ce processus d'équilibration.

L'argument décisif est fourni par le comportement de l'épithélium intoxiqué qui perd alors sa perméabilité à sens unique.

Malgré les réfutations expérimentales de Rohrer [210] dès 1906 et de nombreux auteurs dans les années suivantes, le point de vue de Cohnheim s'est longuement imposé.

L'originalité du travail de Reid consiste dans la modification de la pression osmotique sanguine par injection *i/v* de ClNa. Dans ces conditions l'eau d'une solution de glucose enfermée dans une anse intestinale n'est pas résorbée en plus grande quantité, ainsi qu'on pouvait l'attendre sur la base d'une interprétation physique du phénomène d'absorption.

Dans la même perspective, à une date plus récente Borchardt [21] prend argument des profondes modifications du phénomène de résorption concomitantes de troubles produits dans la circulation sanguine pour révaloriser la conception vitaliste. Si l'on interprète bien le cheminement de la pensée de cet auteur, le trouble circulatoire n'aurait aucune incidence sur les propriétés osmotiques du sang, donc les modifications obtenues ne seraient pas liées au phénomène d'osmose.

Si les vitalistes substituent un mot à une explication, nous trouvons sur l'autre face du diptyque des chercheurs qui prétendent substituer à la réalité complexe *une* propriété physique ou mécanique simple. Si les premiers ont égaré la recherche en démontrant son inanité, par contre, les mécanistes lui ont donné une impulsion considérable en suivant implicitement le deuxième précepte cartésien de recherche de la vérité : « le second, de diviser

chacune des difficultés que j'examinerais en autant de parcelles qu'il se pourrait et qu'il serait requis pour les mieux résoudre ».

Mais de même que Heidenhain n'était pas un vitaliste au sens étroit du terme, de même de nombreux chercheurs mécanistes ne furent pas obnubilés par l'intuition que le phénomène de résorption intestinale était sous la dépendance de telle propriété particulière dont le monde physique leur avait fourni le modèle. Et assez rapidement se dégagea l'idée de l'intervention simultanée de plusieurs facteurs dont la résultante, à la manière d'un arrangement ou d'une combinaison mathématiques se présentait comme une possibilité parmi de nombreuses autres. Il serait donc assez vain de présenter, à ce point de notre exposé, une succession chronologique des étapes de la recherche. Nous croyons préférable de montrer comment, à partir d'idées forces simples, constituant autant d'explications partielles, le phénomène peut être actuellement analysé.

Nous considèrerons l'épithélium intestinal dans son contexte physiologique, comme la frontière de deux milieux : le milieu extérieur et le milieu intérieur auquels il emprunte à chaque instant ses propriétés dynamiques. Nous serons ainsi amenés à grouper les diverses variables en facteurs externes et internes.

I. — Facteurs externes

1°) Propriétés mécaniques

a) *Filtration sous pression.*

La superposition de l'activité de segmentation et des mouvements péristaltiques crée dans l'intestin des conditions hydrostatiques qui ont sollicité l'intérêt de nombreux auteurs. Dès 1745 Lieberkühn attribuait à un processus de filtration le phénomène d'absorption intestinale. Une étude systématique de ce facteur fut menée par Leubuscher [160] qui trouve une relation de proportionnalité entre le taux de résorption et la pression intra-intestinale jusqu'au niveau optimum de 80 à 100 mm Hg. Poursuivant l'investigation dans les mêmes voies, Hamburger [108] évite l'interférence de l'étalement de la surface de l'épithélium en maintenant le segment intestinal étudié à l'intérieur d'un tube rigide. Utilisant une solution isotonique de ClNa, il parvient à confirmer les résultats de son prédécesseur et à les préciser : pour une pression de 5 mm Hg l'absorption est encore possible mais elle s'annule en même temps que la pression.

En fait, comme le montreront d'autres chercheurs et notamment Starling, l'absorption se poursuit pour une pression hydrostatique plus faible que la pression hydrostatique correspondante des capillaires.

Quoi qu'il en soit des lacunes de l'expérimentation précédente, elle met l'accent sur un des déterminants du phénomène et l'on peut se demander si l'activité de segmentation n'est pas l'équivalent mineur de la systole cardiaque.

Reprise par Wells [261, 262] et Blickenstaff [16] cette étude fera l'objet d'une mention spéciale en conclusion de ce chapitre.

b) *Débit de perfusion.*

L'importance de ce facteur dans l'absorption de l'eau et des sels a été clairement mise en lumière par Halpern, Hamburger et Mathé [106] dans une suite de travaux d'une grande importance clinique et théorique. Ces auteurs constatent que les mouvements de l'eau et des sels ne sont pas à priori déterminés par leur concentration seulement, mais par la vitesse à laquelle ils sont perfusés. C'est ainsi qu'une solution fortement hypertonique peut être absorbée totalement si le débit de perfusion est lent, tandis que dès que le débit est accéléré, des liquides extracellulaires sont attirés vers la lumière intestinale et entraînés.

Ces résultats apparemment surprenants s'éclairent par le phénomène que les auteurs appellent « convergence des Delta » et que nous aurons l'occasion d'exposer plus longuement dès la deuxième partie de ce travail.

c) *Pompage et succion : « Zottenpumpwirkung ».*

L'idée que les villosités intervenaient dans les phénomènes que nous étudions remonte à l'observation par Lacauchie [155], puis Brücke [24] de leurs mouvements de raccourcissement. De nombreux auteurs les ont mises au centre de leurs préoccupations: Spee [227], Friedenthal [86], Hambleton [107]. Mais il appartenait à Verzar et Kokas [248] de les promouvoir à un rôle de première importance.

Cette séduisante théorie qui ne fut d'abord, avec Lacauchie et Brücke que la transposition de la théorie des bouches absorbantes de Galien (puisqu'ils pensaient que la surface de la villosité portait des cribles) a été soumise ultérieurement à une étude critique d'une incontestable valeur par Wells et Johnson [262]. Les observations de ces auteurs indiquent que les villosités s'é-

paississent toujours au cours de leur rétraction. Comme cet épaississement se produit souvent plus largement à la base, le changement de forme passe facilement inaperçu car les villosités sont étroitement serrées les unes contre les autres et leur base est cachée à la vue. Il en résulte donc que les villosités ne changent pas de volume au cours de leur raccourcissement, qu'elles ne peuvent donc pas exercer une action de pompage. Du reste, il est aisé d'observer qu'il n'y a pas de relation entre leur activité et le taux d'absorption. Elles peuvent manifester un maximum d'activité sans qu'il y ait transfert de liquide ou même au cours de la sécrétion et réciproquement.

2°) Propriétés physiques

a) *Diffusion et osmose.*

Il n'est peut-être pas d'idée force qui ait davantage éclairé le problème tout en le fourvoyant dans une direction d'où il paraît difficile de le dégager. Le paradoxe d'une telle situation tient sans aucun doute aux confusions dont les deux termes ont été l'objet et aussi au fait que le phénomène d'osmose ne peut se produire qu'avec les membranes artificielles de Traube et Pfeffer auxquelles revient spécifiquement et exclusivement l'appellation de membranes hémiperméables. Quant aux membranes vivantes, elles sont plus ou moins perméables à certaines substances et ce n'est que dans la mesure où elles sont imperméables à une substance déterminée que l'on pourra dire que celle-ci donne lieu à un phénomène d'osmose. De telle sorte que les échanges apparaissent comme la résultante d'un processus de diffusion doublé pour certaines molécules d'un processus d'osmose.

Suggérées par Dutrochet (1836), Poiseuille et Liebig (1848) les possibilités explicatives des lois de Van't Hoff et Arrhénius furent largement éprouvées au cours d'une expérimentation déjà séculaire en histologie végétale et animale.

Les travaux de Pringsheim [201] et Naegeli [189] sur la cellule et les tissus végétaux s'interprètent aisément à la lumière des phénomènes osmotiques mais De Vries [258], butant sur l'obstacle de la déplasmolyse spontanée, est contraint d'amender le concept d'hémiperméabilité.

Parallèlement, dans le domaine de la biologie animale, Hamburger [108, 109, 110] intègre les phénomènes de diffusion et d'osmose dans une explication purement physico-chimique de la

résorption intestinale, tandis que Höber [130] et Omi [194], Goldschmidt et Dayton [98], tout en affirmant que la diffusibilité d'un sel est déterminante pour sa résorption, soulignent que cette propriété ne peut prétendre qu'à une explication partielle du phénomène.

Mais dans le nombre des faits invoqués contre le mécanisme de la diffusion et de l'osmose, il est indispensable d'opérer un choix après une critique approfondie des conditions expérimentales. C'est ainsi que les modifications subies par l'eau distillée dans le travail de Follansbee [84] *a priori* aberrantes, peuvent s'interpréter comme la conséquence de la destruction de l'épithélium intestinal. Que cette eau administrée par sonde gastrique sur des rats anesthésiés ou non ait atteint l'isotonicité au niveau du jéjunum n'est contraire aux lois de l'osmose que si l'on postule d'une part l'hémiperméabilité de l'épithélium intestinal et, d'autre part, l'innocuité de l'eau distillée. Or ces deux propositions s'avèrent inexactes et l'apparente contradiction est dissipée.

Dans la même perspective se situent et s'interprètent les recherches de Adolph et Northorp [2] sur les modifications subies par les solutions salines de concentrations diverses. Ces auteurs montrent que les solutions hypotoniques sont rapidement absorbées tandis que les solutions hypertoniques (12 à 15 ‰ de ClNa) le sont plus lentement et *sans avoir subi une dilution préalable.* Dans ce dernier cas, n'est-ce pas que la diffusion a pris le pas sur l'osmose ? La même question paraît pouvoir être posée à propos des recherches plus récentes sur le sujet qui nous occupe et notamment celles de Roepke et Visscher [211] qui ont trouvé que des solutions isotoniques ($ClNa + SO_4 Na_2$) placées dans la partie terminale de l'iléon du chien devenaient hypotoniques au cours de l'absorption. Si de telles solutions étaient initialement hypotoniques elles le demeuraient et si elles n'étaient pas fortement hypertoniques, leur activité osmotique diminuait jusqu'à être inférieure à celle du sang.

b) *Pression colloïdo-osmotique.*

La réserve des auteurs précités s'explique, au moins en partie, par ce déroutant phénomène de la résorption intestinale d'une solution isotonique au sang qui devait conduire Starling [228] à identifier l'existence d'une pression propre aux protéines du plasma susceptible d'expliquer l'absorption vers le sang de liquides isotoniques enfermés dans l'intestin.

Un nombre considérable de recherches fut suscité par le

schéma désormais classique de la résorption suivant la théorie de la pression oncotique et il en est peu qui jusqu'à une période récente n'ait été menée avec le souci de le confirmer ou de le réfuter.

Reprenant les expériences de Voit [256] et Heidenhain [123] sur la résorption de sérum autogène, Visscher [254], à l'aide d'isotopes radioactifs (^{24}Na) et (^{38}Cl), montre que l'eau et le Cl d'un tel sérum placé dans un segment de l'iléon d'un chien anesthésié sont rapidement absorbés tandis que s'installe une hypotonicité progressive suivie d'une absorption d'eau deux cents fois plus grande que celle qui aurait du avoir lieu sur la base des lois de l'osmose.

Antérieurement et par d'autres voies, Rabinovitch [203] avait de même nié le rôle de la pression oncotique tandis que, cherchant à contrebalancer celle-ci par l'addition à la solution isotonique de ClNa de gomme d'acacia à 6 %, il constatait que l'absorption de l'eau et du sel n'était pas altérée.

Partisan résolu d'une interprétation déterministe, Wells [261] s'attache à la critique des expériences portant sur l'absorption de sérum autogène et il objecte que s'il est avéré qu'un tel sérum est absorbé, la possibilité demeure que ce sérum ait subi des changements au contact de la muqueuse intestinale, par l'action des diastases digestives, de telle sorte que ses protéines seraient inactivées du point de vue osmotique. La même critique s'adresse aux expériences de Rabinovitch utilisant la gomme d'acacia. Et Wells propose la vérification du pouvoir colloïdo-osmotique du contenu normal de l'intestin (bile, sucs et produits habituels de la digestion).

La réponse à l'invitation de Wells est exprimée par référence à des considérations théoriques par Nasset et Parry [190] puis Visscher [254]. D'après ces auteurs, si le sérum était soumis à une action enzymatique, en règle générale hydrolysante, il en résulterait une augmentation des particules osmotiquement actives et le phénomène d'absorption devrait se présenter comme plus anormal encore.

Sur le plan expérimental, Parry et Nasset [197], reprenant les expériences de Rabinovitch, montrent que la gomme d'acacia *in vitro*, en contact avec le suc intestinal, n'est pas hydrolysée et que par suite elle doit maintenir son pouvoir oncotique.

Dans ce débat quelque peu académique, il est curieux que les recherches de Goudsmit [101] soient passées inaperçues. Cet auteur, utilisant la gomme d'acacia comme diurétique dans les hypoprotéinémies expérimentales avec le dessein d'augmenter le

pouvoir colloïdo-osmotique du plasma, ne trouva aucune modification notable de ce pouvoir.

Enfin il convient de ne pas passer sous silence les variations que peut subir le taux de la sérum albumine dans les liquides interstitiels et la lymphe. Les recherches de Sterling [231] sur l'espace de distribution de la sérum albumine marquée par (^{131}I) conduisent à attribuer à celle-ci une place bien plus grande qu'on ne pensait (jusqu'à 14 g par litre). D'autre part, ainsi que Govaerts [102] l'a montré, la pression oncotique des protéines est très faible et dépend de nombreux facteurs tels que le pH du milieu qui les baigne : plus on s'éloigne de leur point isoélectrique (4,9 pour les albumines), plus le pouvoir osmotique s'élève et réciproquement.

En conclusion, il apparaît clairement que le débat n'a pas perdu de son actualité et que des recherches ultérieures s'imposent pour préciser le rôle de la pression oncotique dans le mécanisme de la résorption intestinale.

c) *Tension superficielle.*

Mise en cause dans le cas particulier de la résorption intestinale, la théorie générale du « Haftdruckes » de Traube [240] devait conduire cet auteur à donner une explication du phénomène tant controversé de la résorption du sérum autogène par l'intestin. D'après cette théorie, les substances pénètrent d'autant plus vite dans les cellules qu'elles diminuent davantage la tension superficielle; la direction des échanges étant déterminée par la différence des propriétés des parois interne et externe de la membrane.

Au banc d'essai de l'expérience, cette théorie fut réfutée par Török [239] qui montra que l'adjonction d'huile ou de gomme arabique n'influençait pas l'absorption des solutions de ClNa, tandis que Katzenellenbogen [143] trouve que des substances telles que le glycocolle, l'urée, l'acétone modifient la résorption de ClNa dans des proportions considérables et d'autant plus qu'elles ont davantage le pouvoir d'abaisser la tension superficielle.

L'intervention de cette propriété ne peut donc être négligée mais l'indétermination sur son importance est inhérente à l'action réciproque des solutions à résorber et de la structure chimique de la surface absorbante.

d) *Solubilité.*

Pour certains auteurs, et notamment Höber [130], la solubi-

lité des substances dans les lipoïdes de la cellule serait le moteur de leur résorption tandis que les sels insolubles dans les lipoïdes seraient résorbés par la substance intercellulaire de l'épithélium. Cette théorie de la « liposolubilité » mise en avant par Overton en 1898 a été largement éprouvée en biologie végétale par l'important travail de Collander et Barlund [43] sur *Chara ceratophylla*. Sa validité en biologie animale est difficile à contrôler.

e) *Imbibition.*

Magendie [171] pensait que les villosités étaient semblables à des éponges imbibées de liquides. Ultérieurement, Hamburger considéra l'imbibition comme un des facteurs qui, concurremment avec la filtration, la pression intra-intestinale et la succion des vaisseaux déterminait le phénomène de résorption. Sa conviction est étayée sur l'interprétation suivante :

— la capillarité explique d'abord le passage des solutions dans le tissu conjonctif de la villosité;

— les solutions sont ensuite entraînées dans les capillaires par le mouvement du sang dans ces derniers;

— le tissu est de nouveau disponible pour une nouvelle charge liquidienne, pour une nouvelle imbibition.

f) *Electro-osmose.*

Il résulte des processus de diffusion et d'osmose une inégalité de répartition des ions de part et d'autre de la membrane épithéliale et par suite, une différence de potentiel et un champ électrique susceptible de commander le mouvement des particules ionisées. Hamburger [112] intègre ce mécanisme dans les facteurs de l'absorption. Il permettrait d'interpréter d'autre part les phénomènes d'osmose négative signalés par Heidenhain (flux liquidien du milieu osmotiquement le plus élevé vers le milieu osmotiquement le plus faible).

S'il est certain que les phénomènes d'électrophorèse interviennent dans les migrations d'eau et de sels, il paraît néanmoins exagéré de leur accorder un rôle de premier plan.

g) *Action des sels sur la perméabilité. « Salzeffekt ».*

Des observations de Reid [209] et d'autres chercheurs avaient révélé l'action de facilitation du ClNa dans la résorption d'un certain nombre d'autres substances. Hamburger [109] avait lui-même montré que l'épithélium en contact temporaire avec So_4Mg devenait presque imperméable au ClNa et la démonstration de ce

fait fut donnée d'une manière très spectaculaire par Hay [119] qui montra une sorte de « mithridatisation » des animaux à la strychnine si on leur avait fait absorber au préalable SO_4Mg.

On applique plus particulièrement à la peau de grenouille utilisée comme membrane perméable l'expression « salzeffekt » (action du ClNa) ; le phénomène consiste en ceci : soumise à l'action du ClNa ou de certains autres électrolytes, la peau de grenouille qui jusque là était imperméable pour certaines substances, se laisse traverser par elles.

Les travaux de Loeb [164] et de Wertheimer [264] sur ce thème montrent que la perméabilité d'une membrane pour une substance déterminée peut être influencée d'une manière importante et cette particularité contribue à affermir une conception physico-chimique des phénomènes de résorption d'eau et des sels.

h) *Température.*

Soumettant des chiens à des températures extérieures diverses Parry et Nasset [197] notent un maximum d'absorption pour les températures comprises entre 38°5 et 40° C tandis qu'au-delà de 42° l'absorption décroissait lentement. Les mêmes auteurs [190] font alors varier la température des solutions introduites dans les segments d'intestins isolés. Leurs conclusions sont beaucoup moins nettes. Ils se bornent à dire que l'absorption dans ces conditions est influencée d'une manière complexe. Ce même paramètre est l'objet d'une investigation systématique par Cordier et coll. qui montrent chez la grenouille et la tanche l'alignement du phénomène de résorption intestinale des oses sur la loi du Q_{10} d'Arrhénius [48, 49].

Nous avons nous-même interrogé ce facteur dont nous aurons l'occasion de parler à propos de notre technique expérimentale et nous avons trouvé que l'anse intestinale chez l'animal éveillé était très susceptible aux variations de températures.

i) *Importance du pH.*

Ingraham et Visscher [138] étudiant l'absorption de solutions contenant des ions univalents et des ions polyvalents de même signe constatent que l'acidité résultant de l'absorption des anions univalents se maintient à son niveau même lorsque la solution est tamponnée par des phosphates et des bicarbonates. Ceci met en évidence l'accélération du transfert des anions univalents vers le sang lorsque les solutions sont plus acides. Réciproquement, lorsque le milieu est alcalin, c'est l'appauvrissement en

cations univalents qui se produit. Antérieurement, Magee et Sen [170] avaient noté que du tyrode à pH 2,4-3 excitait vigoureusement toutes les parties de l'intestin chez le chat, tandis qu'à un pH de 9,2-9,6 se produisait une dépression de la motilité. Un tyrode à pH intermédiaire jouissait de propriétés sensiblement égales à celles du tyrode normal.

II. — Facteurs internes

1°) Facteurs mécaniques

Si la surface d'absorption moyenne s'établit chez l'homme à 42 m^2 dont 37 m^2 reviennent au jejunum, il importe de ne pas oublier que le lit capillaire formant la trame des villosités occupe 82 % de la surface de l'épithélium interne (Policard). Cet étalement considérable du sang doit de toute évidence soutenir de nombreux rapports avec le phénomène d'absorption. Il est donc logique d'étudier maintenant les variations que peuvent subir les caractéristiques hémodynamiques.

a) *Pression sanguine.*

Stickney et Northup [233] trouvent une relation entre le niveau de la pression sanguine et le taux d'absorption de solutions isotoniques de ClNa enfermées dans une anse de Moreau pratiquée sur des chiens anesthésiés. Pour des pressions sanguines comprises entre 150 et 190 mm de Hg, le taux d'absorption était statistiquement plus grand que pour les pressions s'étalant entre 100 et 150 mm de Hg. Les auteurs pensent que les faits révèlent un meilleur entraînement des substances absorbées par la muqueuse intestinale lorsque la pression somatique est élevée.

b) *Débit sanguin.*

Obtenant une vaso-constriction réflexe intestinale, Van Liere et Stickney [246] notent que le taux d'absorption d'eau et des sels diminue d'environ 15 %.

Dans une série de recherches remarquables et généralement peu citées, Wells [263] constate qu'une compression mécanique modérée des veines mésentériques produit un freinage de l'absorption d'une solution saline isotonique placée dans une anse intestinale isolée. Tandis qu'à un degré supérieur de compression, on obtient une sécrétion de suc intestinal d'autant plus marquée que

la congestion est plus forte. Un tel état congestif peut être obtenu non seulement par les artifices expérimentaux de l'auteur auxquels on peut reprocher leur action traumatisante, mais encore par une anesthésie suffisamment profonde. On constate encore un état sécrétoire de la muqueuse intestinale qui peut être inhibé par l'injection d'atropine avec comme conséquence immédiate une remise en route de l'absorption. L'action de relâchement de la musculature intestinale exercée par l'atropine est vraisemblablement à l'origine de cette inversion du phénomène qui, avec un autre objectif de recherche, avait déjà retenu l'attention de Rabinovitch.

c) *Excitation réflexe de l'intestin.*

Il est sans doute peu de sujets qui aient été l'objet d'une investigation plus large que celui-ci. Avec des récepteurs aussi différents que les yeux (Danielopolu [59]), les zones épidermiques diverses (King [145]), les testicules (Cannon [34]), le vagin et l'anus (Donnet et Garnier, 1951, résultats non publiés), l'intestin lui-même (réflexe intestino-intestinal de G. Morin), et même, selon Lehmann [158], avec la stimulation de n'importe quel nerf afférent, on peut affecter par voie réflexe l'activité motrice de l'intestin. Tous ces stimuli ont en commun la particularité d'être inhibiteurs. Ceci permet d'expliquer dans une certaine mesure l'irrégularité des résultats obtenus sur des animaux non anesthésiés et pourvus de fistules diverses. Le conditionnement préalable de l'animal apparaît donc comme indispensable à l'entreprise des expériences. Le fait a été souligné par Dennis et Visscher [66] ainsi que d'une manière moins explicite par Blickenstaff [16] qui mettait un bandeau sur les yeux de ses chiens avant toute expérience.

2°) Facteurs physico-chimiques

a) *Variation de la pression osmotique du plasma.*

Wells [263] obtient cette variation par deux procédés : soit dans le sens positif (augmentation de la pression oncotique) par injection intraveineuse d'une solution de gomme d'acacia à 30 %, soit dans le sens négatif en réalisant un hémorragie progressive en quatre étapes. Dans le premier cas, pour obtenir un état sécrétoire, il doit atteindre une congestion des veines mésentériques plus élevée. Tandis que, dans le deuxième cas, la compression doit être graduellement diminuée.

Visscher et Roepke [255] augmentant artificiellement l'activité osmotique du plasma par injection intraveineuse d'une solution de ClNa à 50 ‰, ne décèlent pas une absorption d'eau proportionnelle à la différence de pression osmotique, tandis que le liquide intestinal accroît sa concentration en ClNa.

Donnet et Garnier (1952, résultats non publiés), procédant sur chiens non anesthésiés, injectent 20 cm^3 par voie intraveineuse de ClNa à 25 ‰. Ils notent une intense activité sécrétoire de l'anse ainsi que la classique exagération des mouvements péristaltiques.

Ces faits discordants ne paraissent pas ressortir aux seules variations de la pression osmotique du plasma et il est sage de penser que, dans les conditions expérimentales citées, d'autres facteurs ont interféré avec le précédent.

b) *Anoxie.*

Pour préciser le rôle joué par le métabolisme cellulaire dans le transfert des ions à travers l'épithélium intestinal dans les cas où ni les lois simples de l'osmose ou de l'équilibre de Donnan ne peuvent rendre compte du phénomène, Van Liere et Vaugham [245] soumettent des animaux anesthésiés à des degrés d'anoxie compatibles avec leur vie. Dans ces conditions ils constatent que le ralentissement du métabolisme cellulaire ne s'accompagne pas d'une diminution correspondante du transfert de Cl^- en présence d'un anion polyvalent (SO_4^-). Etudiant ce même facteur, Cordier et coll. notent une diminution du taux d'absorption du glucose chez le rat et la grenouille [46].

III. — Essai d'une interprétation globale des phénomènes d'échange à travers la barrière intestinale

Particulièrement bien étudié par Blickenstaff [18] à l'aide d'une fistule de Omi au cours d'expériences sur chiens non anesthésiés et par Wells [261, 262] sur les animaux anesthésiés, le rôle de la pression intra-intestinale, pour indubitable qu'il soit, n'en interfère pas moins avec d'autres facteurs qui varient suivant la technique adoptée. D'où la disparité des conclusions des auteurs cités. Les résultats obtenus par Wells lui font apparaître que l'absorption est en première approximation proportionnelle à la pression intra-intestinale, puis par des études ultérieures il élabore une formule empirique qui lui rend compte des résultats observés :

$$\frac{dW}{dt} = k\ (\text{P.H.} - \text{P.O.} - \text{P.I.})$$

où P.H. = pression hydrostatique des capillaires
P.O. = pression oncotique de la lymphe des villosités
P.I. = pression intra-intestinale
k = constante de proportionnalité variable avec le segment considéré.

Dans ces conditions $\frac{dW}{dt}$ désigne le débit du fluide franchissant la barrière intestinale

si $\frac{dW}{dt}$ plus grand que O, il y a sécrétion,

si $\frac{dW}{dt}$ plus petit que O, il y a absorption.

Une telle relation qui donne une explication exhaustive des phénomènes obtenus par l'auteur ne peut évidemment être extrapolée avec sa simplicité mathématique à l'organisme entier dans l'intégrité de ses fonctions physiologiques. Si l'on élimine le cas des pressions négatives qui ne se produisent ni chez le normal ni chez le pathologique, il reste le cas des pressions positives anormales développées par exemple au cours d'occlusion intestinale. Mais dans ce cas, il faut alors tenir compte entre autres de phénomènes nerveux tels que le réflexe proprioceptif intestino-intestinal de Hermann H. et Morin G. [127].

B. — CONCEPTIONS ET DONNÉES EXPERIMENTALES SUR L'INTERVENTION DES GLANDES ENDOCRINES

La recherche ne s'est engagée que tardivement dans cette voie où aux obstacles habituels des techniques expérimentales s'ajoutait la difficulté d'obtenir des extraits chimiquement purs. Au cours d'une première période les auteurs limitent leurs recherches aux variations d'absorption de solutions de ClNa sous l'action pharmaco-dynamique de divers extraits endocriniens. Dans une deuxième période, coïncidant avec les nouvelles possibilités offertes par l'analyse et la synthèse chimiques, l'investigation concentre

son attention sur les facteurs endocriniens de l'absorption intestinale des solutions de glucose. Ce plan de clivage chronologique nous amènera donc à considérer les recherches utilisant successivement le ClNa et le glucose.

I. — Recherches utilisant l'eau et le ClNa

1°) Action des extraits post-hypophysaires (P.H.)

Dès 1920, M. H. Rees [207], s'interrogeant sur le mécanisme de l'action antidiurétique des extraits P.H., fut conduit à imputer le versant intestinal après avoir observé les diarrhées ou les vomissements consécutifs à l'injection sous-cutanée de P.H. chez les lapins et les chats. L'auteur utilise des chiens et des chats anesthésiés sur lesquels il teste le pouvoir de résorption d'eau d'une anse grêle isolée avant et après l'injection d'extraits P.H. Les résultats tendent à établir que le taux d'absorption de l'eau est diminué sous l'action de la P.H. Mais la faible amplitude des variations obtenues ne paraît pas suffisante à l'auteur pour expliquer l'inhibition simultanée de la diurèse. Complétant ces recherches [208] en administrant les extraits P.H. dans le tractus gastro-intestinal, Rees confirme les résultats obtenus.

Adoptant la méthode de Cori sur le rat, Koref et Mautner [150] étudient l'absorption de divers liquides : lait, solutions de SO_4Mg, solutions de ClNa dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal. La comparaison entre le poids du tractus d'un animal normal et celui d'un animal ayant reçu de la P.H. après un temps d'absorption égal pour les deux animaux, montre que la pituitrine exerce une action freinatrice sur l'absorption. Mais l'auteur, s'interrogeant sur le mécanisme de cette action dilatoire, doit considérer successivement le retard d'évacuation de l'estomac dû au spasme du pylore et les conditions sécrétoires de l'intestin consécutives à l'intervention des extraits P.H.

Les travaux de Verney sur l'organe effecteur de l'A.D.H. * suscitèrent une nouvelle série de recherches destinées soit à confirmer soit à infirmer la conception d'après laquelle le néphron serait cet organe effecteur exclusif. Prenant place dans la suite des recherches de Miura [181] et de Buschke [27], les investigations de Heller et Smirk [125] conduites par la méthode de Cori sur le rat, montrent que les variations d'absorption consécutives

* A.D.H. = hormone antidiurétique (appellation anglo-saxonne).

à l'injection de P.H. ne sont pas significatives. Ainsi donc l'intestin ne peut être considéré comme une cible des hormones post-hypophysaires.

Les mêmes conclusions sont apportées par Isawa [139] dans son expérience utilisant le ClNa à 9 $^0/_{00}$ sur les lapins anesthésiés.

Si l'on pondère les résultats des quatre séries de recherches précédentes on arrive donc à la conclusion que sur le rat non anesthésié, les extraits P.H. n'interviennent pas d'une manière significative dans les processus d'absorption. Il en est de même sur le lapin anesthésié.

Reprenant le même problème sur le chien non anesthésié, Donnet et Garnier [69-74], puis Blickenstaff [18] avec des techniques différentes, notent des résultats contraires de ceux qui ont été relatés ci-dessus. L'auteur américain conduit ses recherches sur des animaux pourvus d'une fistule de Omi et étudie l'absorption de solutions de ClNa à 9 $^0/_{00}$; il conclut que l'injection sous-cutanée de pitressine s'accompagne d'une augmentation significative de l'absorption de l'eau de solutions salines isosmotiques.

De ce nombre limité de recherches, il ressort nettement que la différence des résultats doit s'interpréter à la lumière des techniques utilisées.

2°) Action du cortex-surrénal

Denis et Wood [67] immobilisent à l'intérieur d'anses de Thiry-Vella des solutions isotoniques formées de ClK et ClNa. Ils déterminent ainsi au cours d'expériences chroniques l'absorption de la solution et des ions qui la composent. Après surrénalectomie, la confrontation des nouvelles caractéristiques de l'absorption révèle une diminution de la résorption de la solution et des ions à l'exception du cation K. Les auteurs tirent argument de ces résultats pour établir un parallélisme fonctionnel entre le rein et l'intestin dans le cas de carence en hormones cortico-surrénales.

Ces données expérimentales sont confirmées par Stein et Wertheimer [229] qui complètent l'observation en montrant que les conditions d'absorption sont rétablies par l'administration de D.O.C.A. (Acétate de désoxycorticostérone).

3°) Action de la thyroïde

Isawa [139] montre qu'une surcharge en hormones thyroïdiennes donne des résultats différents dans le temps. Après une

chute initiale du taux d'absorption de l'eau et du ClNa, dès la 3e heure consécutive à l'injection le phénomène s'inverse et on note un accroissement marqué de l'absorption.

II. — Recherches utilisant les solutions de glucose

1°) Action des extraits P.H.

Les recherches successives de Thienes et Hockett [236], puis de Cori [51] sont convergentes dans la technique et les résultats (méthode de Cori sur le rat). Elles révèlent que les extraits P.H. déterminent une importante diminution du taux d'absorption du glucose à travers la barrière intestinale.

Opérant dans les mêmes conditions, Althausen [7-8] étudie les conséquences de l'ablation de diverses glandes endocrines et trouve que chez les animaux hypophysectomisés l'absorption intestinale du glucose diminue par rapport aux conditions normales. De plus, le niveau antérieur n'est pas restauré par l'adjonction d'extraits anté-hypophysaires. L'auteur en tire la conclusion que l'hypophyse n'intervient pas directement dans les modifications observées.

De ces résultats contradictoires il est difficile de dégager le rôle de l'hypophyse dans la résorption intestinale du glucose.

2°) Action du cortex surrénal

Les expériences de surrénalectomies effectuées par Cori et Althausen furent reprises récemment par Verzar et Sailer [251]. Elles concluent à une chute du taux d'absorption du glucose dans le cas d'insuffisance surrénale. Réciproquement, les doses faibles et moyennes de Percortène accélèrent la résorption du glucose chez le rat normal (Cordier et coll. [47]).

3°) Action de la thyroïde

L'investigation comporte des expériences d'ablation. Elles ont été effectuées par Althausen et par Scow et Foglia [219]. Les résultats s'expriment également par une chute du taux du glucose qui serait liée, selon Althausen, au rôle activateur du phénomène de phosphorylation par la thyroxine.

4°) Action des hormones sexuelles

Althausen, pratiquant des gonadectomies, trouve une diminution de l'absorption du glucose chez la femelle et aucune modification chez le mâle.

5°) Action de l'adrénaline

Cori a montré l'action d'arrêt sur le glucose de cette hormone au niveau des cellules épithéliales. La diminution du taux d'absorption serait indépendante des effets vasculaires concomitants.

6°) Action de l'acétylcholine

Gellhorn et Northup [94] établissent l'antagonisme adrénaline-acétylcholine dans le cas particulier de l'absorption du glucose pour les faibles concentrations d'acétylcholine seulement. Aux concentrations plus fortes, les résultats sont dans le même sens que ceux que l'on obtient avec l'adrénaline.

Au sein de ces recherches sporadiques et contradictoires, les travaux de Althausen forment un ensemble d'un incontestable intérêt qu'il était nécessaire de confronter avec les expériences connexes n'utilisant pas les solutions de glucose. L'auteur, en effet, élève le sens de ses résultats au niveau d'une conception générale de l'intervention des hormones dans la fonction d'absorption intestinale. Nous avons établi dans le tableau ci-joint une synopsis permettant une vue comparative des principaux résultats de cet auteur (cf. p. 28).

Les conclusions suivantes s'imposent immédiatement :

— tous les essais de surdosages en hormones sur les animaux normaux ne modifient pas l'absorption du glucose;

— toutes les expériences d'ablation se traduisent de la même manière par une dépression de l'absorption du glucose.

L'action compensatrice de la thyroxine chez l'animal hypophysectomisé et l'inefficacité des hormones antéhypophysaires éclaireraient le mécanisme intime réglant l'absorption du glucose au niveau de l'épithélium intestinal. Althausen considère que *seules* les substances entrant dans un processus de phosphorylation (et notamment le glucose) seront sous la dépendance de l'activité de certaines hormones et dans la mesure bien définie où ces hormones exerceront un contrôle sur les systèmes enzymatiques oxydants.

SOLUTIONS		HYPOPHYSE		THYROIDE	
		Injection	Ablation	Injection	Ablation
ClNa	Animaux anesthésiés ...	Rees (—) Isawa (+)		Isawa (variable)	
	Animaux non anesthésiés ...	Koref (—) Heller (+) (—) Garnier (+) Blickenstaff (+)	Donnet et Garnier (—)		
Glucose .	Animaux anesthésiés ...				
	Animaux non anesthésiés ...	Thienes (—) Cori (—) Althausen (0)	Althausen (—)	Althausen (0)	Scow (—) Althausen (—)

SOLUTIONS		SURRENALES		GONADES	
		Injection	Ablation	Injection	Ablation
ClNa	Animaux anesthésiés ...				
	Animaux anesthésiés ...		Dennis (—) Stein (—)		
Glucose .	Animaux non anesthésiés ...	Wix [270] (0) Althausen (0)	Cori (—) Verzar (—) Althausen (—)	Althausen (0)	Althausen (—) femelle (0) mâle
	Animaux non anesthésiés ...				

Interprétation : (+) Augmentation de l'absorption de la solution expérimentale
(—) Diminution de l'absorption de la solution expérimentale
(0) Changements non significatifs.

La contre épreuve se trouve d'une part dans le fait que les substances absorbées normalement par un processus de diffusion (xylose, alanine, lactate de Ca, etc...) ne sont pas influencées par l'hormone thyroïdienne et d'autre part dans le fait que l'inhibition du phénomène de phosphorylation par la phlorizine est accompagnée de l'inactivation du pouvoir de la thyroxine sur l'absorption du glucose.

On voit donc par quel détour ces recherches qui s'éloignaient apparemment de notre sujet le retrouvent en contenant l'affirmation implicite que les substances diffusibles telles que ClNa ne peuvent être influencées par les hormones dans le processus d'absorption intestinale.

Nos propres travaux conduits avec un autre matériel expérimental et une autre technique que ceux de l'auteur précité tendront à montrer que la régulation des phénomènes chimiques engagés dans la phosphorylation n'exprime pas le mode unique d'intervention des glandes endocrines, que les phénomènes de résorption intestinale ne peuvent s'interpréter qu'à la lumière d'un grand nombre de variables, certaines hormones et les réactions périphériques qu'elles déterminent s'ajoutant au nombre de ces variables.

Sur un plan plus général, le chapitre précédent, en soulignant la diversité des résultats et des interprétations, oriente l'attention sur la nécessité préalable à toute recherche ultérieure d'un examen critique des méthodes employées pour ne confronter que les résultats obtenus dans des conditions opératoires rigoureusement semblables.

CHAPITRE II

CRITIQUE DES TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

La multiplicité des techniques utilisées pour aborder le problème étudié a contribué à en retarder la solution. Des controverses se sont prolongées qui tenaient à des différences fondamentales dans les méthodes employées. Nous les classerons sous deux chefs en considérant le mode de présentation de la solution étudiée par rapport à l'épithélium intestinal. Nous considèrerons d'abord les investigations qui ont été menées sur des solutions *immobilisées* à l'intérieur du segment intestinal, nous citerons ensuite les méthodes utilisant une solution en *mouvement* (méthodes de perfusion), et à l'intérieur de chacune de ces deux divisions nous distinguerons l'expérimentation conduite sur l'animal narcosé ou décérébré (expérience aiguë) de celle qui est menée sur l'animal éveillé (expérience chronique).

Nous mentionnerons pour mémoire la méthode des segments isolés qui, non dépourvue de possibilités de découvertes conserve surtout un intérêt historique. Ces distinctions nous paraissent fondamentales et constituent en quelque sorte les prolégomènes à toute comparaison féconde entre les divers résultats.

A. — ÉTUDE DE SOLUTIONS IMMOBILISÉES

La quasi totalité des recherches a été exécutée à partir de solutions immobilisées pendant une durée variable dans une anse intestinale obturée à ses deux extrémités au moyen d'artifices divers.

I. — Expériences « aiguës »

1°) Anses séparées

Une ou plusieurs anses conservant intactes leurs connections vasculaires et nerveuses sont détachées de l'intestin grêle. Après lavage de l'anse on la remplit avec la solution à étudier. Les extrémités sont artificiellement obturées puis après un temps donné on retire le liquide restant et des comparaisons entre des solutions différentes peuvent ainsi être dressées. Cette méthode fut utilisée par les principaux pionniers du sujet et notamment Hamburger, Heidenhain, Reid, Cohnheim et tout récemment par Visscher. Son inconvénient majeur réside dans la difficulté de mesurer exactement le liquide restant et partant celui qui fut absorbé.

2°) Fistules de Thiry-vella (T.V.)

Leur emploi, avec des modifications diverses a été et demeure très étendu : Omi (1904), Dennis et Wood (1940), Buscher (1950). Leurs inconvénients sont de même nature que ceux qui ont été signalés ci-dessus.

II. — Expériences chroniques

Elles utilisent surtout les diverses modalités de la fistule de T.V. et sont illustrées par Rabinovitch [203] et, avec la réserve que le liquide accomplit un circuit (fistule de Omi), par Blickenstaff [17-18]. Leurs exigences dépassent souvent la patience des expérimentateurs car les stimuli les plus divers peuvent modifier la résorption du liquide prisonnier. La condition préalable à toute expérimentation valable exige un long entraînement des animaux.

B. — ÉTUDE DE SOLUTIONS PERFUSÉES

I. — Expériences « aiguës »

Employée d'abord par Cohnheim sur des chiens à des moments variables après leur mort, cette méthode fut reprise récem-

ment par Halpern, Hamburger, Mathé sur l'intestin entier. On peut lui associer la technique des polyfistules de London : des fistules sont pratiquées à diverses hauteurs du tractus intestinal. L'une d'elles peut servir à introduire le liquide à étudier et les autres à pratiquer des ponctions permettant de déterminer les modifications subies.

On peut encore considérer la méthode de Cori comme une technique de perfusion naturelle, la plus physiologique qui ait été utilisée jusqu'ici. Employée exclusivement sur le rat comme matériel expérimental (poids de 120 à 180 g), elle présente les caractères suivants : les animaux sont soumis à un jeûne de 24 h ; on leur fait absorber par sonde gastrique la solution à étudier puis après un temps empiriquement déterminé ils sont tués. L'ensemble du tractus gastro-intestinal est alors pesé et l'on détermine par différence avec le poids *supposé* du tractus à l'état initial, la quantité de solution résorbée. La méthode exige des approximations qui tiennent aux variations de poids du tractus d'animaux semblables jouant le rôle d'animaux témoins. On peut déduire ainsi le coefficient d'absorption de la substance étudiée. Utilisée par de nombreux chercheurs et notamment Kokas et Gal [149] ainsi que Auchinachie, Macleod et Magee, la méthode a derrière elle un important passé d'investigations fructueuses.

II. — Expériences chroniques

Effectuée à pression constante par Grégory [103] dans le dessein d'étudier principalement la motilité intestinale, la perfusion intestinale à *débit constant* a été systématiquement utilisée par Donnet et Garnier conformément à la description qui en sera donnée ci-dessous.

C. — MÉTHODE DES SEGMENTS INTESTINAUX ISOLÉS

La validité de cette méthode se heurte à l'extrême susceptibilité de la muqueuse intestinale qui dans les minutes suivant son immersion dans le liquide physiologique se détache tandis que la musculature lisse conserve son activité. Si cette technique offre de larges possibilités lorsqu'on se propose d'interroger la motilité intestinale, il n'en est plus de même lorsqu'on étudie les problè-

mes de résorption de liquides. Le décollement de la muqueuse est accompagné de nombreuses perturbations qui sont probablement à l'origine de ces phénomènes inverses classés dans la littérature sous l'appellation d'osmoses anormales.

La conclusion qui s'impose au terme de cette rapide revue des méthodes est que la disparité des résultats a le plus souvent son origine dans la diversité des voies empruntées. Dans une publication récente Bucher et coll. [26] énumère quelques-unes des raisons qui lui paraissent expliquer en partie les nombreuses contradictions observées.

— 1° On doit exclure les résultats obtenus après rinçage de l'anse avec de l'eau pure dont l'extrême hypotonicité endommage l'épithélium intestinal.

— 2° L'emploi de segments médians ne permet pas de déduire le comportement différent des segments supérieurs et inférieurs.

— 3° De nombreux chercheurs n'ont pas eu une claire conscience de ce que la même anse soumise à des tests consécutifs peut donner des réponses différentes.

— 4° Les analyses chimiques ont été rarement complètes relativement à la totalité des anions et des cations.

— 5° Les grandes variations rencontrées d'un animal à l'autre rendent nécessaires un nombre suffisant d'expériences similaires destinées à l'analyse statistique.

— 6° La résorption de solutions simplement isotoniques a reçu en général peu d'attention.

A cette énumération dont nous avons eu l'occasion de penser tous les termes nous croyons qu'on peut encore ajouter les critiques suivantes :

— 1° Anesthésie des animaux. Westra et Selle [265] constatent que les divers barbituriques dépriment l'activité d'absorption. Follansbee [84] note des modifications sur la concentration et le volume des liquides suivant qu'il opère sous anesthésie ou sans anesthésie. Herrin et Meek [128], Wells [250] signalent l'état sécrétoire de segments intestinaux d'animaux profondément anesthésiés. De même, Cordier et coll. note l'influence déprimante de certains anesthésiques sur l'absorption intestinale du glucose chez le rat [45].

Blickenstaff [18] devant l'irrégularité des résultats obtenus sur des animaux anesthésiés est contraint de changer de technique et d'opérer désormais sur des fistules chroniques de Omi.

— 2° Action de l'eau distillée. Wells *(loc. cit.)* étudiant les mouvements des villosités, note qu'elles cessent leurs mouvements au contact de l'eau distillée, que les cellules épithéliales gonflent

et finalement dégénèrent. Reid, Magee montrent des anomalies frappantes dans la diffusion de certains sels après action de l'eau distillée. Dennis [65] confirme la dégénérescence cellulaire après étude microscopique.

— 3° Le niveau de l'anse étudiée, les divers stimuli provenant du milieu extérieur, la présence de parasites intestinaux, toute manipulation, aussi délicate soit-elle, d'une anse extériorisée, sont autant de facteurs de perturbation qui rendent impossible l'interprétation de certains résultats obtenus.

— 4° Enfin la critique majeure paraît devoir être adressée à la technique d'immobilisation des liquides, source d'irritations aberrantes.

CHAPITRE III

MÉTHODE EXPÉRIMENTALE PERSONNELLE

Notre matériel expérimental est constitué par des chiens pesant de 12 à 15 kg, porteurs d'une fistule chronique de Thiry-Vella. Onze animaux ont survécu de 6 mois à 6 ans en parfait état. Nos propres observations histologiques et fonctionnelles confirment les résultats obtenus par D. Volta [257] qui, examinant des fistules d'animaux opérés depuis cinq années, les trouva en bonne condition. En particulier le suc intestinal provenant de l'anse isolée conserve très sensiblement sa concentration en ClNa. Les dosages effectuées sur deux animaux opérés respectivement depuis deux ans et trois ans et demi s'établissent entre 126 et 130 mEq/l de ClNa. Ces chiffres sont très comparables à ceux que Lesser [159] indique pour l'intestin normal (Na = 123 mEq/l; Cl = 122,4 mEq/l).

L'anse isolée est juxtaduodénale et mesure en moyenne 50 cm. Nous la perfusons au moyen d'une sonde de Pezzer extra souple (N° 14) n'engendrant ni stase veineuse ni état sécrétoire marqué. Le liquide de perfusion maintenu rigoureusement à 37-38° est constitué par de l'eau naturelle (Evian) dans une première série expérimentale puis, ultérieurement, dans une deuxième série expérimentale, par des solutions de ClNa à diverses concentrations. La nécessité de la constance de la température du liquide de perfusion a déjà été soulignée dans le chapitre I. Nous avons eu l'occasion de noter une extrême susceptibilité de l'anse intestinale à ses variations. Sur les animaux « normaux » une baisse d'environ 5° de la température de la solution, initialement à 38°, entraînait une chute du taux d'absorption d'environ 10 %. Réciproquement, une augmentation de la température de la solution d'environ 5° entraînait une augmentation d'ampleur très variable (Donnet et Garnier [74]).

Après avoir essayé diverses techniques de perfusion et particu-

lièrement celle de Gregory [103] à pression constante, nous avons opté pour un procédé très simple. A l'aide d'une seringue de 50 cm^3 ajustée à la sonde de Pezzer nous poussons le liquide perfusion à un *débit constant*. Nous avons établi empiriquement qu'un débit de *20 cm^3/minute* convenait au but que nous nous proposions. Après une attente de 10 minutes, nous effectuons une nouvelle perfusion et ainsi de suite pendant une durée de 1 à 2 heures suivant les expériences. Nous avons vérifié par l'insufflation d'air chaud et par une attente plus longue que cette durée de 10 minutes entre chaque perfusion suffisait amplement à assurer la vidange de l'anse. Le liquide s'écoulant par l'extrémité aborale de l'anse est recueilli et mesuré à un quart de centimètre cube près. On en conserve un échantillon dont on dose ultérieurement le ClNa par la méthode de Charpentier-Volhard (modifiée par Laudat).

Par différence entre les caractéristiques du liquide perfusé (volume et ClNa) et celles du perfusat nous déterminons les taux d'absorption globaux de la solution et du ClNa. Nous répétons dans les mêmes conditions à chaque *expérience* de 5 à 10 *mesures*. Leurs moyennes arithmétiques sont considérées comme les taux moyens d'absorption de la solution (%) et du ClNa ($\chi = mg/cm^3$), dans des circonstances données. Il est remarquable du reste qu'avec cette technique et dans des circonstances normales, ces taux demeurent relativement constants, d'une mesure à l'autre, pour un animal déterminé, convenablement conditionné. Cette constance est illustrée par un écart-type dépassant rarement 1,5 % lorsqu'on utilise des solutions adéquates.

Dans l'établissement de la moyenne on élimine systématiquement les résultats de la *première perfusion* destinée uniquement à nettoyer l'anse du mucus qui a pu s'y accumuler. Et parfois même, lorsque les sécrétions sont particulièrement abondantes, deux mesures successives sont consacrées au lavage de l'anse.

Les caractéristiques d'une *expérience* étant ainsi déterminées on vérifie qu'elles ne subissent pas de fluctuations spontanées notables au cours d'une période de temps donnée en recommençant ainsi qu'il vient d'être dit soit quotidiennement soit à des intervalles de 2 à 3 jours. L'animal est alors soumis aux diverses agressions susceptibles de faire varier l'absorption intestinale. On détermine les nouveaux taux d'une manière statistique comme précédemment.

Les comparaisons sont de deux ordres :

— Au cours d'une même *expérience*, on confronte l'absorption « normale » et celle consécutive à l'injection *i/v* de l'hormone étudiée. On effectue pour cela deux ou trois mesures de lavage

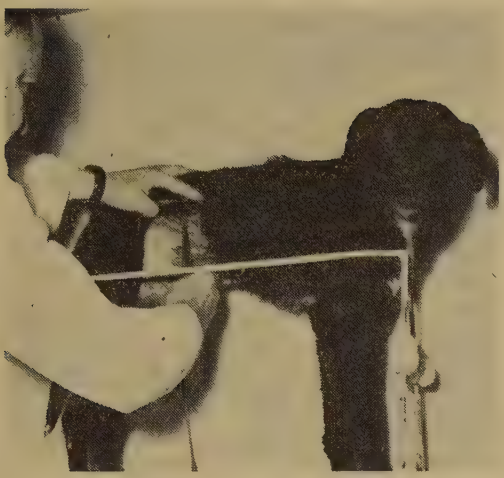


FIG. 1. — La sonde de Pezzer est poussée d'une *longueur constante* dans l'anse.

FIG. 2. — Perfusion.
Exécution d'une *mesure*.

et d'étalonnage, puis on procède à l'injection et on poursuit les mesures suivant les modalités indiquées ci-dessus.

— Ou bien on étale les comparaisons sur plusieurs jours, voire sur plusieurs semaines entre l'absorption moyenne « normale » d'une période donnée et l'absorption moyenne résultant de l'injection unique ou répétée d'une hormone déterminée par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Si, pour une série de mesures d'une même expérience effectuée dans les conditions normales l'écart-type est supérieur à 3 on considère l'expérience comme perturbée et ses résultats ne sont pas retenus. Il est possible, dans la plupart des cas d'identifier la cause perturbatrice qui peut être notamment d'origine alimentaire (Ecarts accidentels au régime, rut, diarrhée) ou psychiques (bruits anormaux, présences inhabituelles, etc...). On peut évaluer à environ 10 % le nombre d'expériences qui sont ainsi perturbées. Ces constatations imposent des conditions rigoureuses au mode de vie des animaux :

— ceux-ci sont maintenus isolément dans une cage à métabolisme permettant des mesures de la boisson et de l'urine. La nourriture constituée par une pâtée standard dont les composantes : pain, viande, margarine, sel sont aussi constantes que possible, est servie une fois par jour en fin d'expérience ;

— l'animal est libéré de la cage à métabolisme une quinzaine de minutes avant l'expérimentation pour lui permettre de vider sa vessie et de déféquer puis, il se rend spontanément dans la salle habituelle où sans attendre l'expérimentateur il s'installe en position de Pavlov et conserve cette position *sans contrainte* jusqu'à la fin des manipulations. La sonde introduite avec précaution dans la fistule ne suscite aucune réaction de défense de l'animal qui facilite l'opérateur en adoptant la position la plus convenable. Indifférent à l'ensemble des gestes qui rythment le déroulement des opérations, l'animal devient brusquement vigilant lorsque les manipulations terminales sont effectuées et ce n'est qu'au prix de nombreux essais qu'on peut le conditionner à ne s'élancer hors de la table qu'au moment opportun. Les injections intraveineuses par la saphène, elles-mêmes, n'entraînent jamais d'attitude hostile et il est arrivé qu'un animal (Tripette) prêtat spontanément sa patte postérieure pour l'injection.

Mais il est bien évident que la mise à pied d'œuvre de l'expérimentation *active* est longue et laborieuse. Elle doit être précédée d'un « délai chirurgical » d'environ un mois pour permettre le complet rétablissement des animaux et d'un délai d'environ trois mois, variable suivant les sujets, pour obtenir un conditionnement

satisfaisant. Tous les animaux préparés et minutieusement sélectionnés avant l'intervention ne répondent ni ne se soumettent à ces conditions. Un choix doit être opéré qui conduit à l'exclusion définitive ou temporaire (rut, diarrhée par exemple) de certains sujets expérimentaux.

Le retentissement des troubles psychiques sur l'évolution de l'absorption est d'une telle ampleur qu'il est indispensable de maintenir aussi constantes que possible les caractéristiques de l'environnement. A cette fin l'expérimentation a lieu dans un même cadre d'éclairage constant, isolé des bruits et des stimuli olfactifs. La présence de tout autre personne que l'opérateur est absolument proscrite. Des recherches systématiques que nous avons seulement amorcées sont à poursuivre dans cette voie où se rencontrent déjà les travaux de Verney puis de Mirsky [180]. Cet auteur a montré, en effet, que l'exposition d'un animal à des situations inhabituelles (bruits de sirène, cadre étranger...) entraîne une dégranulation de la zone diencéphalique et une augmentation des substances antidiurétiques du plasma.

Parmi les précautions qui doivent être observées d'une série expérimentale à l'autre il convient de signaler la nécessité de les séparer par des délais importants de manière à éviter les interférences possibles entre deux traitements différents. De même, chaque série expérimentale doit être précédée d'une nouvelle détermination du niveau de base des diverses caractéristiques étudiées afin de s'assurer qu'elles n'ont pas subi de modifications significatives. Nous appelons cette étape de nos démarches : « étalonnage ».

Les résultats sont en général analysés par la méthode classique :

— l'écart-type est déterminé par la formule

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n-1}}$$

— et la différence considérée comme significative si

$$\frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\sigma_1 + \sigma_2}} > 3$$

Toutefois, les expériences conduites avec l'eau naturelle donnant des oscillations parfois importantes ont simplement fait l'objet d'une transcription graphique.

De manière à illustrer ce qui précède nous donnons maintenant un extrait des protocoles expérimentaux (cf. p. 42) reproduisant l'expérience du 27 avril 1954. Celle-ci est ensuite reportée sur un tableau où elle n'apparaîtra plus que par la moyenne de *ses mesures*. Il en sera de même de celles qui suivront et dont la

comparaison avec les caractéristiques initiales permettra d'établir si la D.O.C.A. a modifié d'une manière significative le phénomène de résorption intestinale des solutions de ClNa. Pour ne pas surcharger inutilement cet exemple nous nous bornerons au cas de la perfusion avec la solution de ClNa à 5 ‰.

Extrait des protocoles expérimentaux

La comparaison de ces résultats avec ceux qui ont été fournis par les expériences d'étalonnage ne fait apparaître aucune modification significative de l'ensemble des volumes des solutions absorbées et des coefficients de ClNa mais une augmentation fugace de ce coefficient après les troisième et quatrième injections de D.O.C.A.

La conclusion tirée de cette série expérimentale est que l'hormone cortico-surrénale considérée ne produit aucune perturbation notable sur le versant intestinal lorsqu'on l'administre à des animaux normaux soumis à un régime normal.

*
* *

Pour essayer de préciser le déterminisme des modifications observées nous avons étudié les relations éventuelles entre la *motilité* et l'absorption entériques. A cette fin nous utilisons la méthode classique du ballonnet relié à un manomètre à eau. Une dénivellation de 4 à 5 cm est suffisante pour traduire l'activité de segmentation rythmique mais trop faible pour provoquer le réflexe inhibiteur intestino-intestinal de Morin [184].

D'autre part, dans le dessein de déterminer plus particulièrement le rôle du péristaltisme nous utilisons la méthode dite du « bolus ». Celui-ci est constitué par un petit obus de paraffine mesurant 20/5 mm. Sa plasticité à la température du corps de l'animal rend possible sa déformation.

*
* *

Enfin, pour intégrer le phénomène étudié dans un réseau aussi étendu que possible de variations concomitantes, nous avons examiné son *aspect hématologique*. Dans ce troisième mode d'investigation nous nous bornons à mesurer au cours d'une même expérience :

— la densité du sang total,

A

27 avril 1954. Blackette ♀. Injection I/V de 50 mg de glucoside de D.O.C.A. (CIBA). — 17 h. 30
(glucoside de desoxycorticostérone = Percortène)

I) Perfusion avec ClNa 5 °/₀₀ (Analyse : 5,03 °/₀₀)
Unité de perfusion = 50 cm³

Heure	Volume recueilli	Volume absorbé	Taux d'absorption	Observations - Analyse
18 h 10	29			Mesure éliminée - (Rinçage)
18 h 20	33	17	34 %	
18 h 30	34,5	15,5	31 %	6,08 °/₀₀ ClNa
18 h 40	33,5	16,5	33 %	
18 h 50	34	16	32 %	6,08 °/₀₀ ClNa
19 h	32,5	17,5	35 %	
Moyennes	33,5		33 % ± 1,6	6,08 °/₀₀ ClNa

II) Perfusion avec ClNa 8 °/₀₀

Heure	Volume recueilli	Volume absorbé	Taux d'absorption	Observations - Analyse
19 h 10	39	11	22 %	
19 h 20	37,5	12,5	25 %	8,42 °/₀₀ ClNa
19 h 30	38,5	11,5	23 %	
19 h 40	38	12	24 %	8,42 °/₀₀ ClNa
Moyennes	38,25		23,5 % ± 1,2	8,42 °/₀₀ ClNa

B

Tableau de l'ensemble des résultats de la série expérimentale

Dates	Trait. D.O.C.A. mg	ClNa perfus. mg/cm³	Vol. rec. cm³	Vol. ab. cm³	Vol. ab. %	Taux ClNa mg/cm³	total ClNa mg	global ClNa abs. mg	Coeff. ClNa abs. mg/cm³
27/4	50	250	33,5	16,5	33	6,08	204	46	2,8
29/4	30	250	33	17	34	6,08	201	49	2,8
30/4	30	255	33	17	34	5,96	197	58	3,4
3/5	30	255	32,5	17,5	35	6,08	198	57	3,2
4/5	30	250	34	16	32	6,08	207	43	2,7
5/5	40	250	33	17	34	6,08	201	49	2,8
6/5	30	250	33	17	34	6,20	205	45	2,6
Moyennes				17	33,7				2,9 ± 0,3

— la densité du plasma,
— l'hématocrite,
— les protéine totales,
— le point cryoscopique du plasma.

Le déroulement des opérations comprend les étapes suivantes :

1° Prélèvement de 5 cm^3 de sang dans l'*artère fémorale*. L'anticoagulant utilisé est l'héparine sèche.

2° Détermination de la densité du sang total par la méthode de Philipps et Van Slyke [198] utilisant une gamme de flacons contenant des solutions de SO_4Cu.

3° Centrifugation du sang à la vitesse de 3 000 tours minute pendant 30 minutes (suivant les indications de Wintrobe [269]. Lecture de l'hématocrite.

4° Détermination de la densité du plasma (comme ci-dessus).

5° Détermination du point cryoscopique à l'aide de l'appareil de Beckmann.

L'utilisation des abaques de Philipps et Van Slyke permettant de déterminer l'hématrocite à partir des densités respectives du sang total et du plasma, il est aisé de vérifier la validité des trois premières caractéristiques.

Les animaux soumis à l'investigation sont soit à l'état normal soit à l'état de surcharge ou de carence hormonale. Dans tous les cas *deux prélèvements* sanguins par semaine sont effectués. On peut ainsi dresser le tableau comparatif des caractéristiques normales et des modifications hématologiques consécutives à l'addition ou au retrait des hormones impliquées dans notre sujet.

*
* *

La dernière opération consistera à colliger les informations recueillies sur les plans expérimentaux :

— perfusion intestinale,
— motilité intestinale,
— hématologie en les raccordant aussi exactement que possible.

Le but à atteindre n'a qu'une ambition très limitée : il consiste essentiellement à établir des rapports de simultanéité et ce n'est que par exception que l'hypothèse d'un rapport de dépendance a été avancée.

*
* *

En conclusion, notre technique s'apparente à celle de Halpern, Hamburger, Mathé [106] en ce qu'elle est une *perfusion* de liquide.

Elle en diffère sur deux points essentiels : nos animaux ne sont pas anesthésiés; nous n'utilisons qu'un segment intestinal ne nous donnant que des informations partielles sur le phénomène étudié et interdisant de ce fait toute extrapolation hâtive à l'intestin *in toto* des résultats obtenus.

L'objection fondamentale qui paraît devoir être adressée à notre méthode tient aux qualités de la solution de perfusion et à sa vitesse de pénétration. Il semble en effet que dans l'estomac l'eau et les sels doivent être mêlés à des sécrétions qui les amèneront à l'isotonicité. Ce point de vue est contesté par Verzar [249] d'après des observations effectuées sur des patients pourvus de fistules gastriques. Si on concède donc que les solutions utilisées sont sensiblement physiologiques, il reste l'objection relative au débit.

Sur l'interprétation des résultats, enfin, il nous paraît utile de préciser ce que nous entendons par augmentation ou diminution du taux d'absorption. Ces expressions s'accordent avec la réalité physiologique telle que la décrivit Cannon en 1904 [33] : « quelle que soit la composition du repas et la vitesse de progression du chyme, l'absorption est normalement complète à l'extrémité de l'iléon ». Cette constatation suppose une adaptation de la fonction d'absorption aux nécessités imposées de l'extérieur. Du reste la pathologie décrit sous les mots de diarrhées et de constipation des troubles de cette régulation de l'absorption. Si donc les expressions utilisées nous paraissent justifiées on pourra cependant les entendre dans l'acceptation suivante : augmentation ou diminution de la *vitesse de pénétration* des solutions à travers la barrière intestinale. La substitution du concept de *vitesse* au concept de *taux* a le mérite d'orienter l'attention sur la nécessité d'un équilibre à rétablir plus ou moins rapidement suivant les exigences de l'homéostasie.

CHAPITRE IV

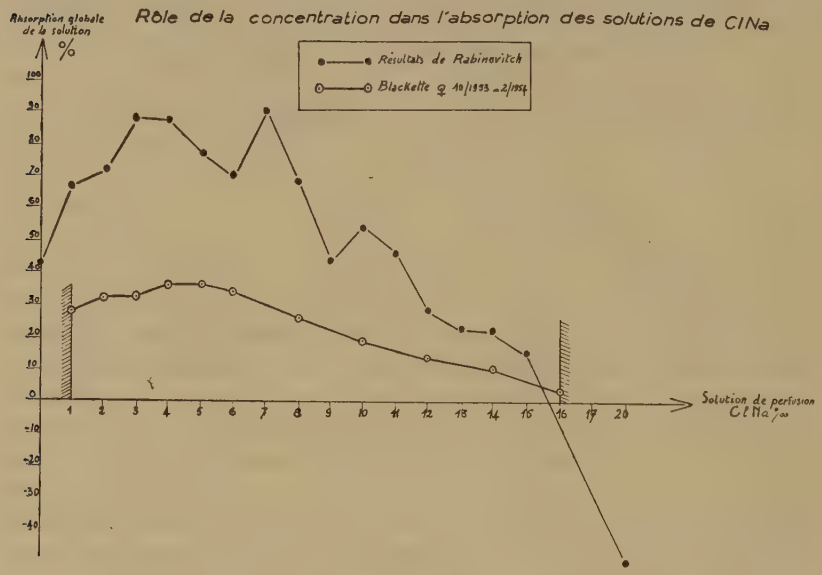
RELATIONS ENTRE LA PRESSION OSMOTIQUE DES SOLUTIONS DE PERFUSION ET LEUR TAUX D'ABSORPTION

Dans la gamme des facteurs qui interviennent pour modifier le phénomène d'absorption, le pouvoir osmotique du liquide de perfusion joue un rôle prépondérant. C'est la raison probable de l'intérêt que de nombreux chercheurs ont porté sur cette question. Les résultats pris généralement pour référence dans les récents traités de physiologie sont ceux de Rabinovitch [203]. Nous avons été amenés à reprendre le problème dans sa totalité à l'aide de notre propre technique. Nos solutions ont été échelonnées entre 1 et 18 pour mille de ClNa. En deça ou au-delà de ces concentrations, l'action destructrice ou irritative des solutions sur l'épithélium intestinal ne permet plus une expérimentation valable ainsi que nous l'avons déjà mentionné. Les recherches ont porté sur deux animaux et se sont échelonnées d'octobre 1953 à février 1954 (Donnet et Garnier [73]). Pour chacune des concentrations étudiées et à des temps différents, de 3 à 5 expériences ont été effectuées (nous rappelons qu'une *expérience* comporte environ cinq *mesures* séparées par un temps de 10 minutes et 2 à 4 analyses des perfusats. La moyenne des 5 mesures est retenue comme taux d'absorption de l'expérience considérée. La moyenne des 2 ou 4 analyses est retenue comme la concentration du perfusat dans les mêmes conditions). En d'autres termes, un point du graphique ci-joint *représente la moyenne d'une vingtaine de mesures.* Sur 87 expériences, 6 ont été considérées sans valeur (soit que l'animal n'eût pas été à jeûn strictement, ou qu'il fût incommodé par l'envie de déféquer, d'uriner, soit enfin que la solution fût très irritative).

I. — Absorption des solutions

(Graphique 1)

1°) Travaux de Rabinovitch. L'auteur expérimente sur des animaux non anesthésiés pourvus d'une fistule de T.V. Des solutions de ClNa à concentrations progressives sont *immobilisées* dans l'anse intestinale pendant une *demi-heure*. La quantité de liquide



Graphique 1.

absorbé est connue par différence entre le liquide introduit et celui qui est retiré par l'extrémité aborale. Les résultats concernent d'une part l'absorption globale de la solution considérée et d'autre part l'absorption nette ou réelle calculée à partir de la précédente en prenant comme test la sécrétion d'azote titrable. Les deux séries de résultats ne présentant aucun différence qualitative notable nous nous bornons à comparer les absorptions globales.

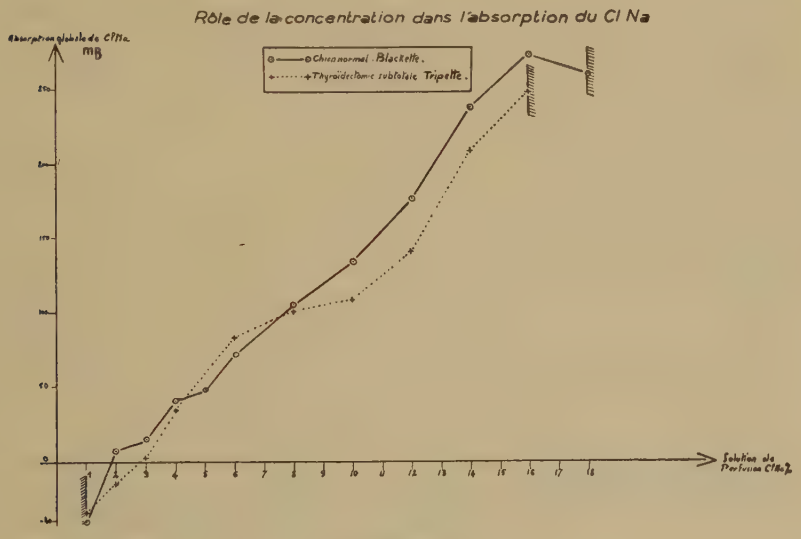
Le liquide étant immobilisé dans l'anse, il en résulte une absorption en quelques sorte « forcée », qui ne doit pas être sans influencer l'ensemble du processus d'absorption. Rabinovitch utilise des solutions dont les concentrations s'échelonnent entre 0 et 35 ‰. Or il est bien acquis, histologiquement que l'eau distillée

endommage très gravement l'épithélium intestinal. Au pôle opposé, les fortes concentrations de ClNa ont une action irritative susceptible de perturber les phénomènes d'absorption.

2°) Recherches personnelles. Pour les deux animaux, le maximum d'absorption correspond à une concentration en ClNa de 4 à 5 °/₀₀ (sur le graphique on a reporté seulement les données relatives à un seul animal). On ne retrouve pas un deuxième maximum pour la concentration de 7 °/₀₀ qui apparaît dans les résultats de Rabinovitch. L'image de l'ensemble traduit enfin une évolution beaucoup plus régulière du phénomène étudié.

II. — Absorption du ClNa

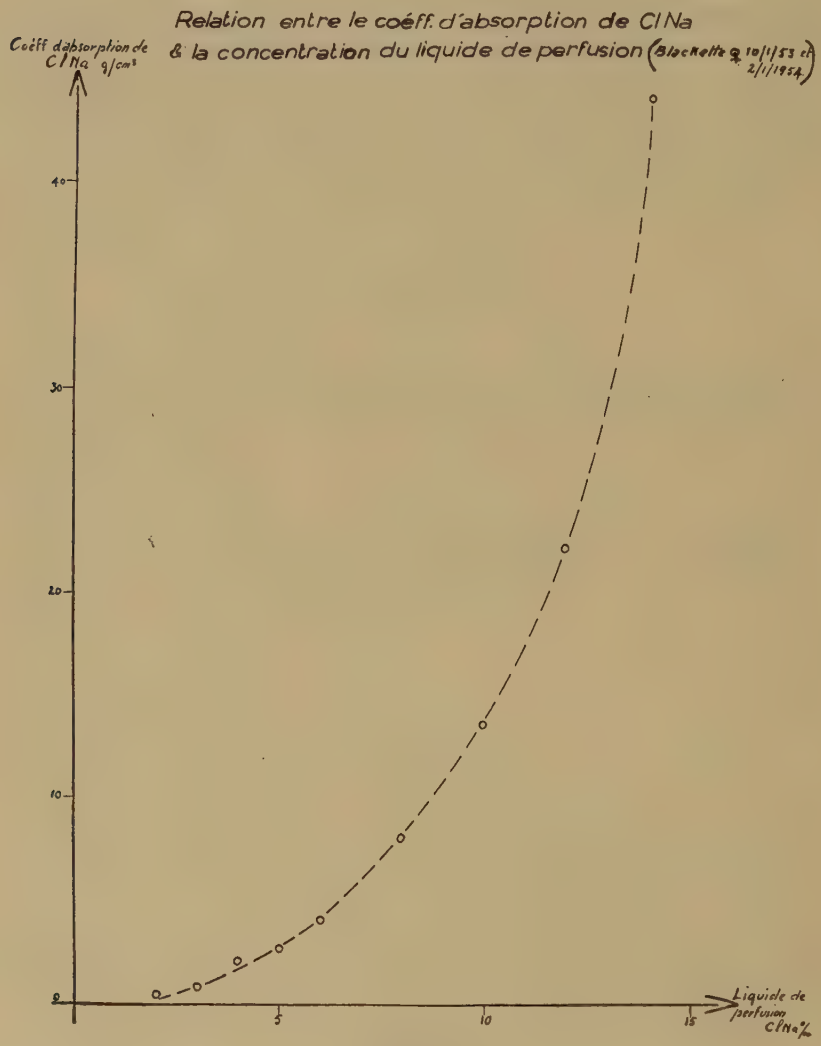
Nous en montrons les variations sur deux graphiques. L'un concerne les absorptions globales de ClNa (mg) et l'autre le coefficient d'absorption (χ, mg/cm³).



Graphique 2.

1°) La courbe d'absorption globale du ClNa (graphique 2) fait apparaître une relation linéaire entre la concentration et le sel absorbé, mais cette relation s'inverse à partir de 16 °/₀₀. Une disso-

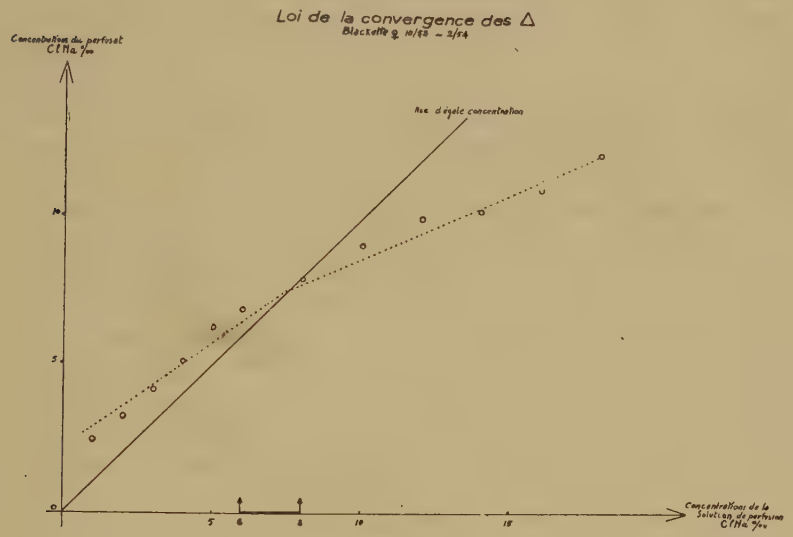
ciation entre l'absorption de l'eau et du sel apparaît pour les concentrations comprises entre 4 et 8 ‰ chez l'animal éthyroïdé.



Graphique 3.

2°) Variations de χ (graphique 3). La courbe affecte l'allure d'une parabole lorsque le liquide de perfusion a une concentration comprise entre 2 et 16 ‰. Au-dessous de 2 ‰ le coefficient

d'absorption est négatif : il y a *soustraction de sel.* Au-dessus de 16 $^0/_{00}$ (résultat non reporté sur le graphique) le coefficient d'absorption diminue tandis qu'il y a *soustraction de liquide :* le volume retiré est plus grand que le volume perfusé (on perfuse 50 cm^3 et on en retire 52).



Graphique 4.

3°) Loi de la « convergence des pressions osmotiques » (graphique n° 4). Si l'on porte en abscisses les concentrations des solutions de perfusion et en ordonnées les concentrations du perfusat on constate les faites suivants :

— lorsque le liquide de perfusion a une concentration plus petite que 7 $^0/_{00}$, le perfusat a une concentration plus grande que celle du liquide de perfusion ;

— lorsque le liquide de perfusion a une concentration plus grande que 7 $^0/_{00}$ le perfusat a une concentration plus petite que celle du liquide de perfusion ;

— lorsque le liquide de perfusion a une concentration égale à 7 + ou — 1 $^0/_{00}$, le perfusat a même concentration que le liquide de perfusion.

En bref, en d'autres termes, les échanges entre les liquides extra-cellulaires (L.E.C.) et les solutions de perfusion tendent à égaliser les pressions osmotiques des deux milieux.

III. — Interprétation, discussion

Nos résultats confirment pour l'essentiel les données classiques. Ils soulignent en particulier que le phénomène d'absorption des solutions de ClNa est, en première approximation sous la dépendance des forces osmotiques, que l'absorption volumétrique la plus complète et donc la plus rapide est obtenue pour des solutions de perfusion dont la concentration en ClNa s'établit autour de 5 ‰. Cette propriété nous a conduit à utiliser, dans la suite de nos recherches, des solutions de ClNa possédant cette concentration optimum.

En ce qui concerne l'absorption brute de ClNa (définie par l'indice χ) nous retrouvons, en les précisant les propriétés rapportées par Omi [195] et suivant lesquelles le taux d'absorption du ClNa et la concentration de la solution varient dans la même direction entre les limites de 2,5 à 9 ‰. Nous constatons que si la limite inférieure notée par Omi coïncide avec la nôtre, la limite supérieure de la « proportionnalité » atteint 16 ‰. Nous confirmons également lés travaux de Visscher [253] effectués avec l'eau lourde et les isotopes radioactifs mettant en évidence l'accroissement du taux de passage de Cl * de l'intestin vers le sang lorsque sa concentration augmente dans le liquide intestinal.

Enfin la forme mathématique de cette relation de proportionnalité qui se traduit par les graphiques 2 et 4 suggère que le phénomène impliqué est un simple phénomène de diffusion, en première approximation.

Les récentes recherches de Hays [120] rendent possibles une extrapolation à l'intestin entier des propriétés obtenues sur une anse isolée. Etudiant pour d'autres fins que les nôtres, la réponse diurétique du rein à l'hydratation de rats normaux par intubation, l'auteur américain trouve au terme de la *première heure* consécutive à l'hydratation une réponse dont l'importance volumétrique varie très sensiblement avec la concentration en ClNa de la solution hydratante et lui est inversement proportionnelle. Les résultats se divisent en deux groupes et s'expriment globalement de la manière suivante :

— solutions hydratantes : ClNa environ 5 ‰, réponse diurétique au terme de la première heure (8 à 12 % du liquide intubé) ;

— solutions hydratantes : ClNa plus grande que 5 ‰ ; 2 cas sont étudiés :

a) ClNa 8,5 ‰ : diurèse environ 3 %,

b) ClNa 12,5 ‰ : diurèse environ 1 %.

Nous obtenons ainsi la preuve indirecte que les solutions à 5 ‰ ou légèrement inférieures sont les plus rapidement absorbées. Et par delà cette coïncidence des concentrations en ClNa de la solution optimum et du plasma on entrevoit le jeu des forces osmotiques qui occupent une place prépondérante dans le déterminisme du phénomène ainsi que l'ont souligné les recherches de Verzar et Mac Dougall [250]; Wells [261, 262, 263], Hamburger et Mathé [113].

Cette confrontation terme à terme occupe dans notre plan de travail une place importante. Nous lui attribuons la valeur d'un *banc d'essai* de la méthode de recherche adoptée. Elle nous autorise à penser que les autres résultats obtenus dans les diverses directions que nous avons empruntées soutiennent avec la réalité physiologique des rapports homologues des précédents.

CHAPITRE V

ÉVOLUTION DE L'ABSORPTION AU COURS DE LA DIGESTION

Parmi les nombreuses variables qui peuvent interférer dans le taux de l'absorption de l'eau et des sels, il n'en est pas qui intervienne d'une manière aussi sensible et aussi puissante, dans nos conditions expérimentales que le phénomène digestif. S'il arrivait que l'animal dérobât un fragment de viande ou un morceau de pain dans les minutes de liberté qui lui étaient accordées avant l'expérience, celle-ci était invariablement perturbée. La nature et l'ampleur des variations étaient liées au progrès de la digestion :

— Dans sa phase précoce, la digestion déterminait des oscillations anormales des taux d'absorption successifs.

— Dans la phase tardive, la digestion provoquait un accroissement parfois considérable du taux d'absorption tandis qu'un écart-type acceptable se manifestait.

Depuis notre communication sur ce sujet [70] nous avons étendu le champ de l'expérimentation en la réitérant sur cinq animaux et avec des solutions de perfusion à concentration variable. Si les animaux ne sont pas très bien conditionnés, l'ingestion d'aliment pendant la perfusion intestinale est suivie d'un état nauséeux pouvant aller jusqu'au vomissement et qui enlève toute signification aux résultats obtenus. Enfin certains animaux s'arrêtent provisoirement d'ingérer leur platée au moment de la perfusion.

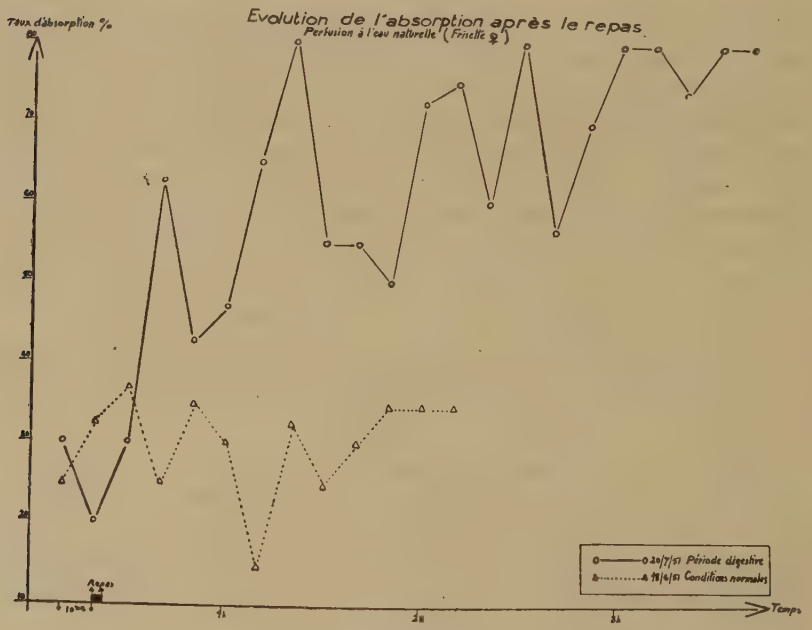
La détermination du coefficient d'absorption du ClNa (χ) n'a pu être effectuée qu'au cours des expériences les plus récentes.

I. — Perfusion avec de l'eau naturelle

Ainsi que nous l'avons signalé dans le chapitre consacré à notre technique expérimentale, les perfusions à l'eau naturelle entraînant des oscillations marquées du taux d'absorption nous croyons utile de reproduire nos protocoles expérimentaux *in extenso*.

Exemple 1. — Frisette ♀ (Intervention chirurgicale novembre 1950. Expériences comparatives du 18/6/1951 et du 20/7/1951.

L'incidence du repas sur l'absorption de l'eau est suivie pendant trois heures et demie. Le taux d'absorption s'élève d'une façon

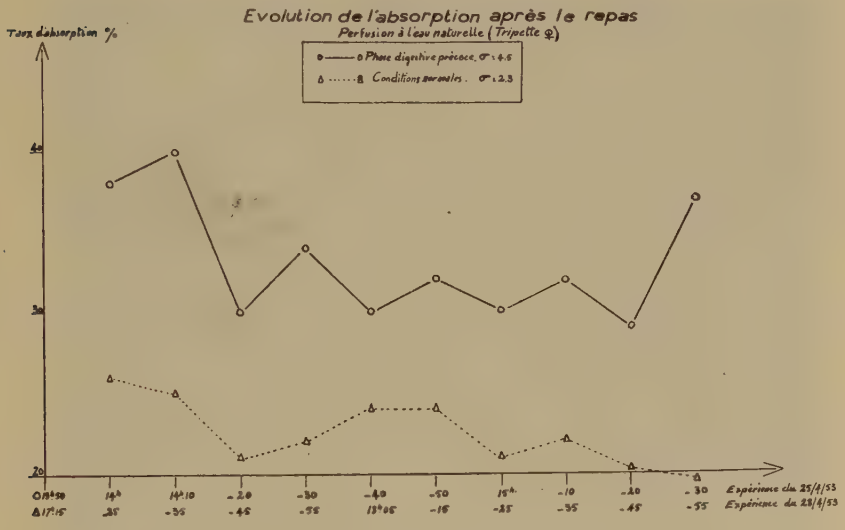


Graphique 5.

très marquée dès la deuxième mesure consécutive au repas (soit 20 minutes après). Malgré des oscillations d'une grande amplitude, on voit que le taux d'absorption évolue à un niveau supérieur d'environ 30 % au niveau moyen correspondant des conditions normales (Graphique 5).

Exemple 2. — Tripette ♀ (Intervention chirurgicale novembre 1951). Expériences comparatives des 25/4/53 et 28/4/53.

L'animal est parfaitement conditionné mais l'utilisation de l'eau naturelle comme liquide de perfusion se marque par un écart-type plus grand que 2. Le repas a été pris environ une demi-heure avant le début de l'expérience qui comprend 10 mesures s'étalant sur un espace de temps de 1 h 40. Le taux d'absorption de l'eau passe de 22 % en moyenne à 33 %. (Graphique 6.)



Graphique 6.

II. — Perfusion avec des solutions de ClNa à diverses concentrations

(Expérience du 10/4/1954)

L'animal a mangé vers 11 h 30 sa pâtée standart. La perfusion est entreprise à 15 h 10 et est poursuivie jusqu'à 16 h 30. Dans un premier temps la solution de perfusion est du ClNa à 5 ‰. Dans le deuxième temps on emploie du ClNa à 8 ‰. Les données comparatives sont rapportées dans le tableau suivant :

Solutions	Vol. perfusé cm^3	ClNa perfusé mg	Volume retiré cm^3	Taux d'absorp. %	ClNa dans perf. taux moyen ‰	ClNa perfusé total (mg)	ClNa absorbé total (mg)	χ mg/cm^3
Cond. norm. ClNa 5 ‰	50	250	32	36 ± 1,5	6,2	198	52	2,9 ± 0,2
Après repas.	50	250	23,25	53,5 ± 2	6,9	167	83	3,1
Cond. norm. ClNa 8 ‰	50	400	38	24 ± 1,4	8,3	315	85	7 ± 0,2
Après repas.	50	400	31,25	37,5 ± 1,6	8,65	270	130	7

Les données groupées sous la rubrique « conditions normales » ont été fournies par une expérience antérieure type (7/4/1954). Les données groupées sous la rubrique « après repas » se rapportent aux deux temps de la même expérience (10/4/1954). Ces données se rapportent à une seule mesure (perfusion de 50 cm^3 de la solution) mais elles ont, en fait, été obtenues en effectuant la moyenne de 5 mesures consécutives séparées par un intervalle de temps de 10 minutes.

On constate que :

1° Les résultats obtenus avec l'eau naturelle sont confirmés quoique les différences soient moins amples avec les solutions de ClNa.

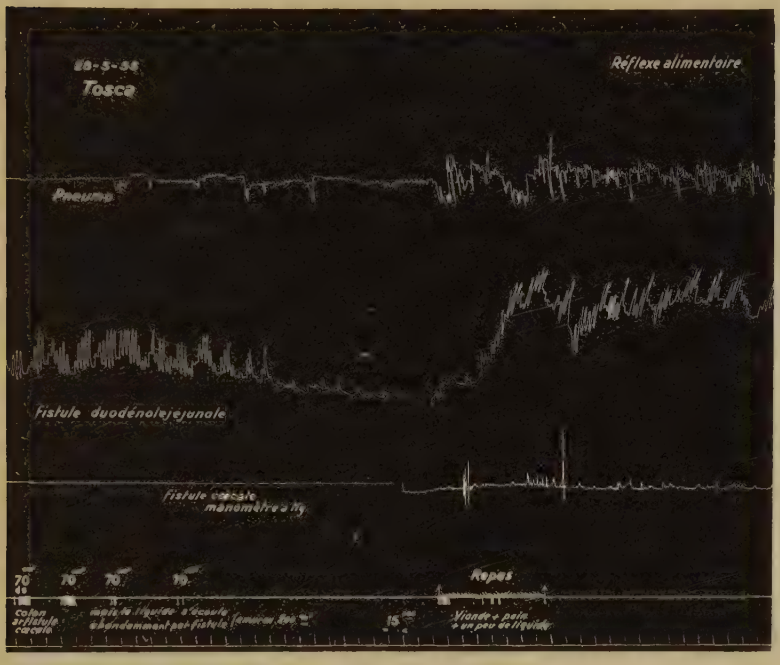
2° Le coefficient d'absorption du ClNa (χ) se maintient remarquablement constant.

En conclusion, les phénomènes digestifs introduisent de profondes modifications dans la vitesse d'absorption de solutions de perfusion d'une anse de T.V. (13 à 30 % d'augmentation avec les solutions utilisées). Dans le même temps le taux d'absorption du ClNa n'est pas modifié.

III. — Interprétation, discussion

Avec une technique et un objectif différents Grégory [103], dans une communication d'un très grand intérêt, est amené à

étudier l'influence de l'ingestion d'aliment sur la vitesse d'écoulement d'un liquide physiologique remplissant une anse de T.V. à la pression constante de 15 à 20 cm d'eau. La brusque diminution du débit consécutive au repas illustre les changements de motilité qui ont été induits dans l'anse : l'augmentation de tonus de la musculature lisse entraînant un freinage de l'écoulement liquidien. Utilisant une anse extériorisée de Biebl [14] en continuité



Graphique 7.

avec le tractus gastro-intestinal, Barcroft et Robinson [12], puis Castleton [37] notent une activation très importante de l'anse dans la période post-prandiale. L'occurence du même phénomène est confirmée ultérieurement par Douglas et Mann [76]. Nos propres recherches sur ce sujet ont fait l'objet de trois communications [70, 75, 185]. Elles ont été conduites à l'aide de la technique classique du ballonnet. Le graphique ci-contre révèle l'important accroissement de tonus et la durée du phénomène consécutive à l'ingestion du repas. (Graphique 7).

D'une étude connexe et qui doit être poursuivie (vitesse de propulsion d'un bolus libre), nous croyons pouvoir conclure que la motilité intestinale est affectée par l'ingestion d'aliments au double point de vue suivant :

— augmentation du tonus ;

— progression hélicoïdale du contenu intestinal.

Il paraît raisonnable, dans ces conditions, d'établir une relation de dépendance entre les faits signalés ci-dessus et concernant d'une part l'augmentation du taux d'absorption des liquides de perfusion et d'autre part l'augmentation de la pression intra intestinale.

Que le déclenchement des phénomènes moteurs soit commandé par voie nerveuse, est inscrit dans la physionomie générale de l'entérogramme mais il est vraisemblable que la mobilisation hormonale produite par le fait digestif participe au maintien des modifications et par voie de conséquence à l'accroissement du taux d'absorption. Ainsi, concurremment à une action mécanique évidente, on peut supposer l'intervention d'hormones telles que la sécrétine dans la coordination des progrès de la digestion et de l'absorption du chyle. D'autres recherches sont nécessaires pour décider de la validité d'une telle hypothèse.

CHAPITRE VI

RÔLE DES HORMONES POST-HYPOPHISAIRES

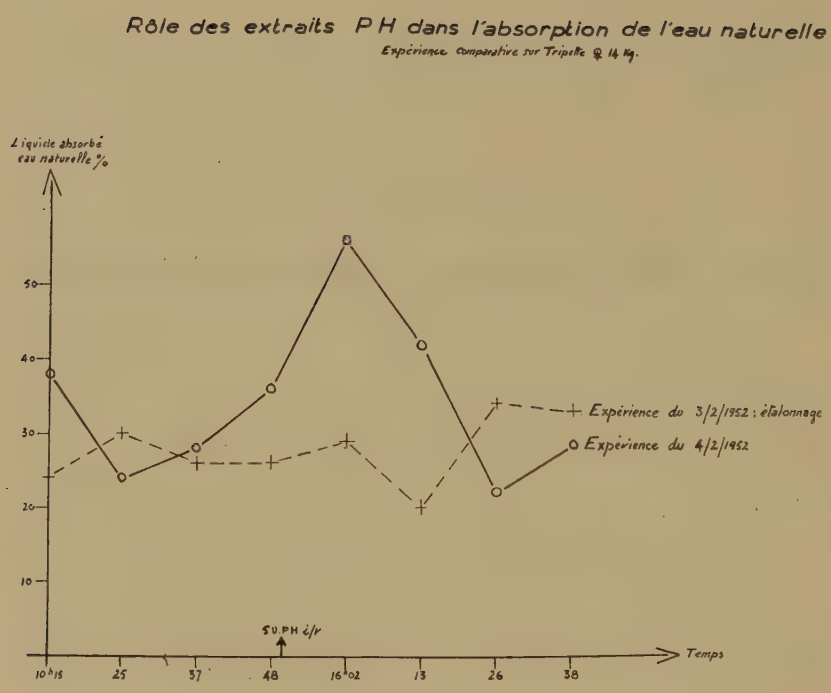
A. — ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

I. — Perfusion avec l'eau naturelle

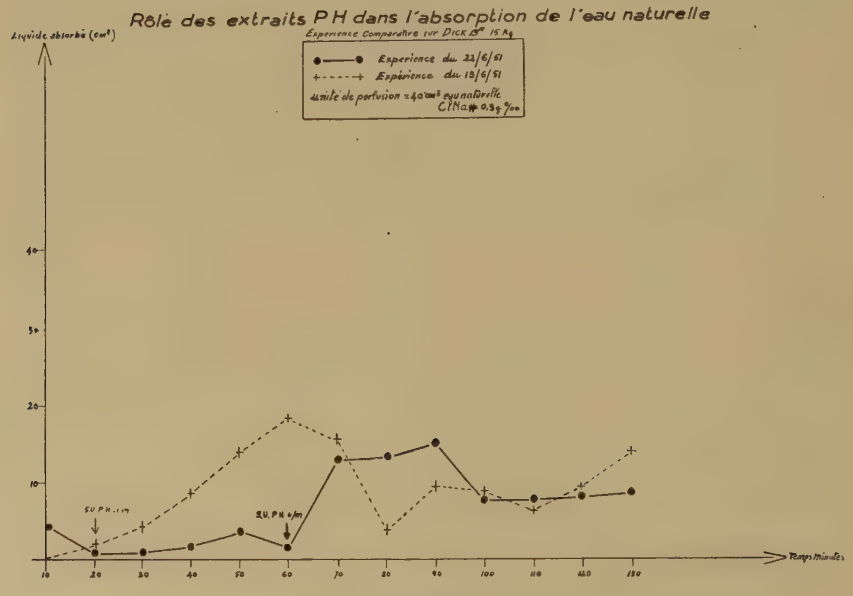
(Graphique 8 : Tripette. — Graphique 9 : Dick)

1° Injection intraveineuse. Les résultats convergents se traduisent par une augmentation moyenne et immédiate d'environ 25 % du taux d'absorption. Mais l'effet est fugace (7 à 8 minutes). Les doses utilisées varient entre 5 et 10 U.I. de pH. Choay. Avec la Leïhormone de Byla, les résultats sont encore nets avec des doses aussi faibles que 20 mU. L'absorption moyenne augmente de 10 à 12 % pendant une durée d'une demi heure.

Animaux	Exp. positives	Exp. négatives	Total
TV1	22	2	24
TV2	4	1	5
TV3	8	2	10
TV4	5	2	7
TV5	3	1	4
Totaux ...	42	8	50



Graphique 8.



Graphique 9.

2° Injection intramusculaire. Les doses employées sont comprises entre une et cinq Unités (U.I.). Les résultats s'inscrivent dans le même ordre de grandeur mais le phénomène ne s'installe qu'après une latence variable de durée beaucoup plus longue.

Le tableau ci-dessus donne une vue d'ensemble sur les expériences effectuées et les distingue en expériences positives et négatives suivant que les extraits P.H. ont augmenté l'absorption de l'eau ou sont demeurés sans effet.

II. — Expériences aiguës

Les animaux sont anesthésiés au chloralose; la perfusion est effectuée avec une solution ClNa à 6 °/₀₀. L'anse intestinale isolée dans chaque cas est juxtaduodénale et mesure environ 50 cm. Après quelques mesures de contrôle on effectue une injection intraveineuse de 10 U. de p.H. Les résultats sont englobés dans le tableau suivant :

Animaux mâles	Absorption de la solution avant injec. P.H.	Absorption après injec. P.U. 10 U.I.	Conclusions
1. 14,2 kg	50 % - 40 %	20 %	
2. { 19 kg	52 % - 58 %	36 % - 52 %	Diminution de l'absorption d'environ 20 %
2. { urine	3 cm³ - 4,5 cm³	2 cm³ - 11 cm³	
3. 12 kg	50 %	30 %	
4. 14 kg	46 %	30 %	

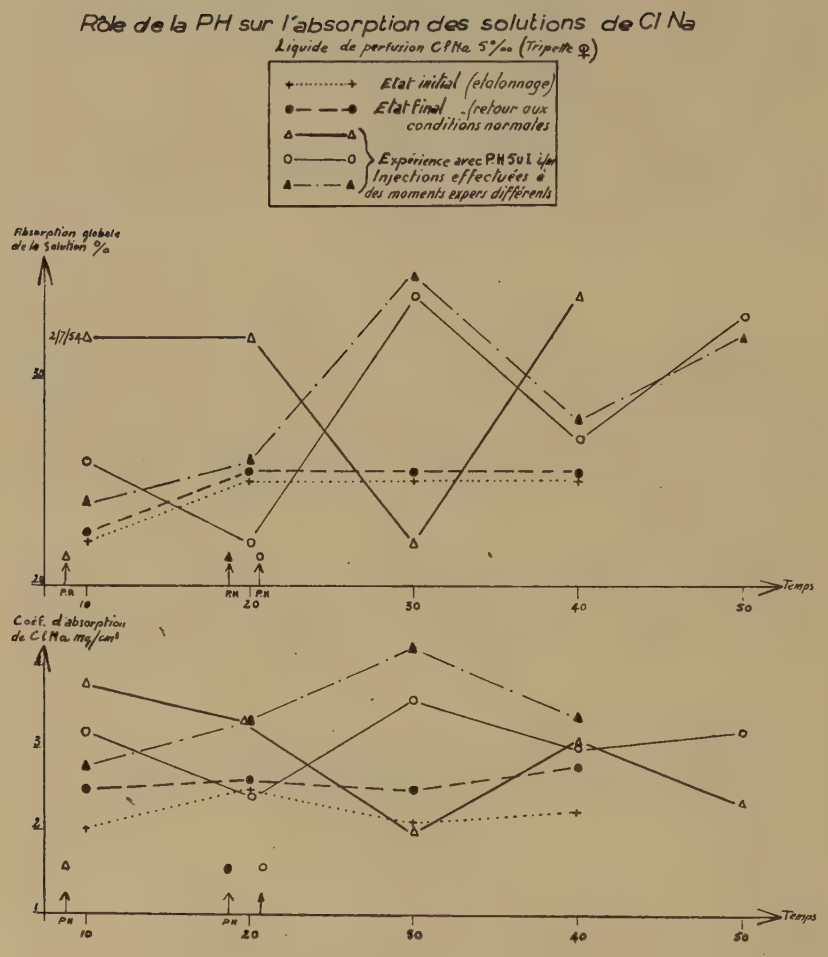
Dans une seule expérience l'évolution simultanée de la diurèse a été relevée. On notera sa réduction initiale après l'injection de l'hormone puis son augmentation considérable au cours de l'intervalle de temps suivant.

III. — Perfusion avec des solutions de ClNa à 5 °/₀₀

(Graphique 10 : Tripette)

Cinq expériences ont été effectuées sur chacun des animaux les mieux conditionnés.

— une expérience comportant 4 à 5 mesures destinées à fournir la base de référence;



Graphique 10.

— trois expériences destinées à étudier le rôle de la P.H. sur les divers critères étudiés :

- absorption globale de la solution en volume exprimée en % de la solution perfusée ;
- coefficient (χ) d'absorption du ClNa (mg par cm^3) ;

— afin d'éviter l'incidence de toute autre variable que l'injection d'hormone, celle-ci est opérée à des temps différents d'une expérience à l'autre. Les graphiques et le tableau rendent compte de l'évolution du phénomène.

Conditions expérimentales	Liquide de perfusion : ClNa 5 ‰ Post-hypophyse (pituilobine Byla) 5 U.I. i/m			
	TRIPETTE		BLACKETTE	
	Avant	Après	Avant	Après
Solution absorbée	24,5 %	31,5 % avec max. à 34 %	32 %	38 % avec max. à 44 %
ClNa global (mg)	34	52	48	75
χ (g/cm^3)	2,8	3,3	3	4

En conclusion, les résultats donnés par les diverses techniques font apparaître les particularités suivantes :

— répétition du phénomène avec des caractères très superposables indépendemment des solutions utilisées (si l'on excepte les différences provenant du mode d'injection de l'hormone) chez l'animal éveillé :

- augmentation d'environ 10 % du taux d'absorption global de la solution.
- augmentation de 20 à 30 % du coefficient d'absorption du ClNa.

— inversion du phénomène chez les animaux anesthésiés.

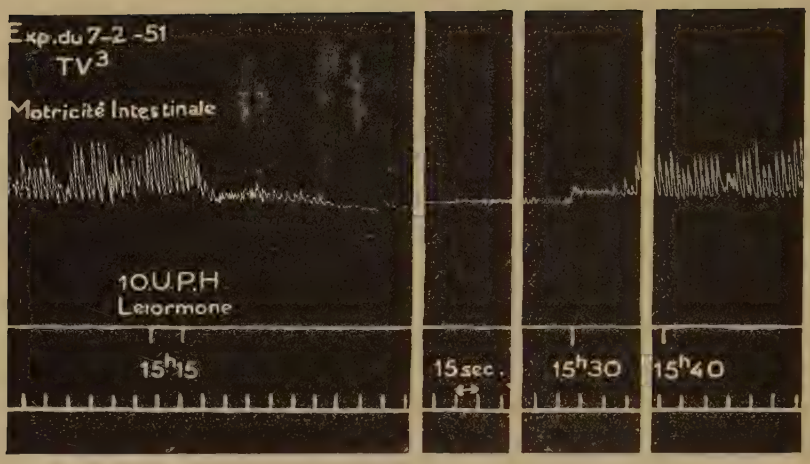
IV. — Enregistrement de la motilité intestinale

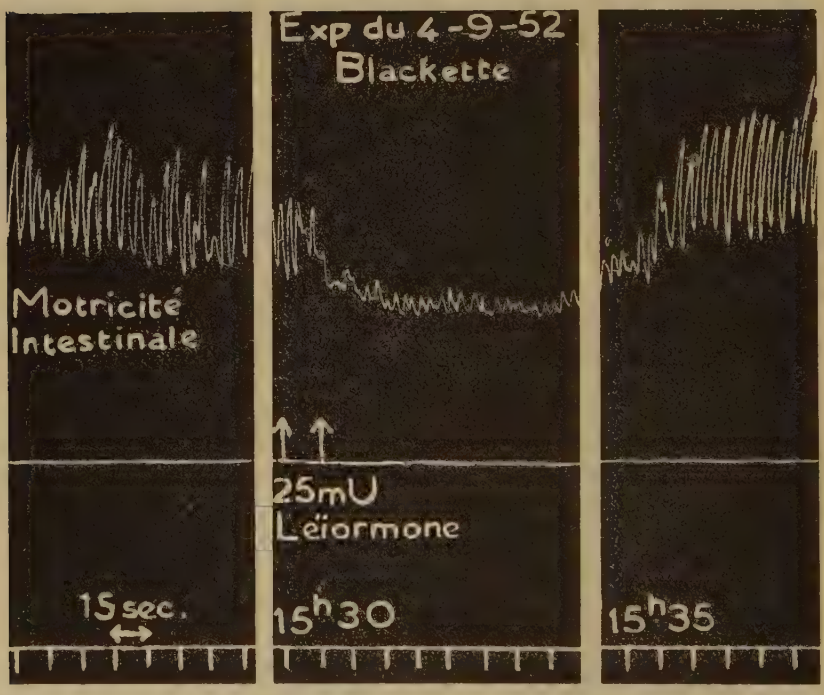
(cf. entérogrammes joints : Graphique 11)

L'entérogramme révèle une inhibition de l'activité de segmentation contemporaine de l'injection intraveineuse de l'hormone, tandis qu'on assiste à des phénomènes manifestement antagonistes des précédents : fréquents vomissements, défécation ou attitude fonctionnelle correspondante.

V. — Vitesse de propulsion d'un bolus

Sur six animaux étudiés cette vitesse s'établit à environ 3 cm $\pm$ 0,5 cm par minute dans les conditions normales. Après injection intraveineuse de 25 mU de p.H. (2 animaux) cette vitesse s'abaisse à 1 cm $\pm$ 0,2 cm. Dès la mesure suivante la vitesse





Graphique 11.

normale de transit est rétablie, attestant la brièveté de l'effet hormonal. Les résultats obtenus par le moyen des techniques expoéses dans les deux paragraphes précédents décèlent donc l'existence d'une importante composante mécanique dans le phénomène étudié. L'enregistrement révèle une inhibition de l'activité de segmentation rythmique; et, parallèlement, les mouvements du bolus révèlent une inhibition de l'activité péristaltique.

VI. — Données hématologiques

Sur deux animaux on prélève 5 cm^3 de sang dans l'artère fémorale environ 10 minutes après une injection i/m de 5 U.I. d'extraits P.H. au moment même où commence le polypnée. Suivant la technique indiquée ci-dessus, on détermine l'hématocrite, les densités du sang et du plasma ainsi que le point cryoscopique. Six expériences ont été effectuées qui font apparaître par comparaison avec les conditions normales les différences suivantes :

— baisse de 3 à 4 % de l'hématocrite sur un animal
baisse de 2 % sur l'autre

— la densité du plasma ne subit pas de modification statistiquement significative non plus que le point cryoscopique (— 0,55) tandis que la densité du sang total fait apparaître une diminution marquée (1 056 contre 1 060 sur un animal, 1 060 contre 1 065 sur l'autre). L'ensemble de ces résultats qui s'épaulent mutuellement nous amène à la conclusion générale suivante : la suspension de la diurèse sous l'effet des hormones post-hypophysaires est accompagnée d'une inhibition de l'activité motrice intestinale, d'une hémodilution et d'une pénétration plus rapide dans le milieu intérieur de solutions de ClNa à concentrations physiologiques introduites dans une fistule de T.V. d'un animal éveillé.

B. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE

Les contingences expérimentales ont limité nos essais partiels à un seul animal qui n'ayant développé qu'un diabète insipide transitoire n'a pu être soumis à un traitement supplétif. Nous sommes conscients de la valeur très limitée d'une telle observation, mais nous pensons qu'elle peut n'être pas sans intérêt au double point de vue suivant :

— la littérature, à notre connaissance, ne mentionne aucun essai semblable;

— les indications ainsi obtenues apparaissent, pour l'essentiel, réciproques des précédentes.

I. — Technique opératoire

Par voie orale, on pratique une section du tractus nerveux supra-optico-hypophysaire le 22/6/1955. En cours d'intervention et tandis qu'on pratique la section du faisceau, l'anse de T.V. est le siège d'une activité sécrétoire et motrice anormales. Un mucus épais de couleur jaunâtre s'écoule abondamment de l'extrémité aborale du segment intestinal isolé. Dès son réveil, l'animal est remis dans sa cage à métabolisme. Le lendemain il est d'apparence tout à fait normale et après avoir pris place sur la table d'expérience avec son aisance habituelle on perfuse l'anse grêle avec une solution de ClNa à 5 ‰. On limite le nombre des mesures à trois de manière à ménager l'animal. Les suites opératoires sont jalonnées par les essais habituels jusqu'au 16 juillet, soit pendant plus de 3 semaines. Pendant tout ce temps, l'animal qui a reçu au cours des 48 heures post-opératoires un million deux cent mille unités de pénicilline conserve son appétit intact et rien dans son comportement ne permet de supposer les deux interventions chirurgicales séparées par un intervalle de temps de 3 années.

Après le 16 juillet l'expérimentation n'apportant aucune donnée nouvelle est interrompue.

II. — Résultats

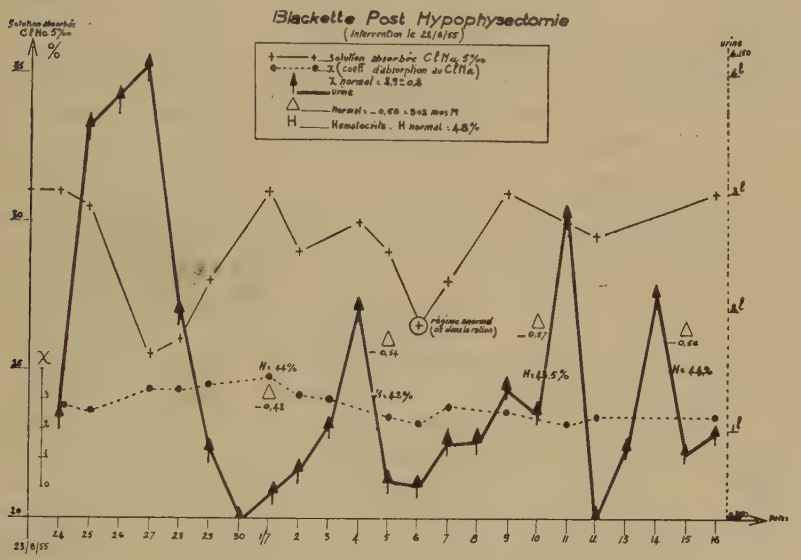
Ils sont inscrits dans le graphique synthétique ci-joint (Graphique 12, Blackette) et présentent les particularités suivantes.

1° Absorption de la solution. Comparée à la moyenne antérieure à l'intervention (33 ± 2 %) elle ne fait apparaître une modification statistiquement significative qu'au 5e jour de l'intervention chirurgicale.

Cette modification s'exprime par une diminution du taux d'absorption d'environ 7 % concomitante du niveau le plus élevé de la polyurie insipide qui s'établit à environ 5 fois la normale (on notera, en accord avec le schéma bien établi, la précession de la polyurie sur la soif). La chute du taux d'absorption demeure significative les 6e et 7e jours puis, après une répétition moins

marquée les 15e et 16e jours le phénomène tend à rétablir son niveau initial sans l'atteindre exactement et par des oscillations plus marquées qu'à l'ordinaire tandis que la diurèse redevient normale.

2° Absorption globale du ClNa. Ne subissant aucune altération notable dans les premiers jours consécutifs à l'agression sur



Graphique 12.

la neurohypophyse, le coefficient d'absorption marque une progression linéaire jusqu'au 10e jour (de 2,9 ± 0,2 à 3,8), accusant une augmentation d'environ 40 %, puis, par degrés χ s'établit au-dessous de son niveau normal (2,3 contre 2,9).

3° Critères hématologiques. Leur évolution est caractérisée par :

— la chute de la densité du sang total
— la chute de l'hématocrite (en moyenne 5 %)
— la chute initiale de la pression osmotique du plasma d'environ 40 mosM, et son rétablissement au niveau normal au cours de la deuxième semaine.

La confrontation de l'évolution chronologique des caractéristiques étudiées nous permettra d'en souligner plus aisément les corrélations possibles :

Paramètres	Diabète transitoire	Phase résid. 8e-16e jour	Phase définitive au-delà du 16e jour
Diurèse	augmente	variable	retour à normale
Pression osmotique	diminue	augmente	retour à normale
Hématocrite	diminue	normal	normal
Absorption de la solution ..	diminue	diminue	au-dessous norm.
χ	augmente	diminue	retour à normale

Si nous excluons d'une part la phase résiduelle qui présente les caractères globaux d'une « réaction oscillante post agressive » (Laborit) et d'autre part la phase définitive qui est marquée par le retour presque général aux constantes primitives, il reste à examiner le détail de la première étape expérimentale.

On peut en conclure, en réservant provisoirement le problème concernant l'élimination du ClNa par le rein, que l'anse de T.V. et le néphron se comportent d'une manière semblable à l'égard de l'eau. Cette propriété devrait logiquement conduire à une hémoconcentration et à une augmentation de la pression osmotique du plasma. Or on observe paradoxalement le contraire comme si l'inondation en eau du milieu intérieur précédait le rétablissement de l'équilibre électrolytique.

C. — INTERPRETATION - DISCUSSION

Connue initialement sous le nom d'effet Brunn [25] ou de « Water Balance Effect », l'action extra rénale des extraits P.H. a fait l'objet d'une expérimentation étendue sur les amphibiens, les poissons et les reptiles (Boyd [23], Fontaine [85], Heller [126], Stewart [232], etc...). Toutes les conclusions s'accordent pour noter l'action hydratante du complexe hormonal par l'intermédiaire de la peau dans certaines conditions. Quant à l'accroissement de la pénétration du ClNa à travers la peau de l'axolotl sous l'action des extraits P.H., les expériences de Barker Jørgensen [141] avec ^{24}Na ont montré sa très grande ampleur 200 %).

Ces données pharmacodynamiques devaient inciter nécessaire-

ment les chercheurs à suspecter un effet similaire au niveau de l'épithélium intestinal des vertébrés supérieurs. La recherche entreprise dans des conditions différentes conduisit à des résultats difficiles à interpréter.

Tandis que M. H. Rees [207] expérimente sur des chiens et des chats anesthésiés ou décérébrés, Koref et Mautner [150] empruntent la méthode de Cori sur les rats et s'accordent pour noter un retard à l'absorption.

Plus tard Heller et Smirk [125] utilisant la même technique sont conduits à n'attribuer aucun rôle aux hormones P.H. dans l'absorption intestinale de l'eau. Opérant sur des lapins narcosés Isawa [139] trouve des réponses intestinales différentes suivant le moment considéré dans le cours de la manipulation.

Nos propres recherches (Donnet et Garnier [69]) en expérimentation chronique nous ayant donné des résultats contraires des précédents, nous avons étendu le champ de notre enquête non plus seulement aux mouvements de l'eau mais aussi aux mouvements de ClNa. Récemment, nos conclusions se rapportant à l'eau ont été confirmées par Blickenstaff [18].

La distinction entre l'expérimentation chronique et l'expérimentation aiguë est la condition préalable à toute interprétation des divergences exposées ci-dessus. On devra de même tenir le plus grand compte des espèces animales faisant l'objet de l'étude. Le chien, le chat et le rat ne se comportent pas de manière identique, dans les mêmes conditions, à l'égard des substances P.H.

Notre attention sur ces conditions préalables a été attirée par les acquisitions classiques dues à Magnus et Schaefer [172] qui opérant avec d'importantes doses i/v d'extraits totaux sur des animaux *anesthésiés* découvrirent une *action diurétique*. Nos quatre expériences aiguës relatées ci-dessus montrent le rôle aberrant de l'anesthésie dans l'interprétation du phénomène étudié. Si donc le rein et l'intestin agissent d'une manière synergique dans les mouvements de l'eau déterminés par l'action pharmacodynamique des extraits P.H., il convient de préciser s'il s'agit d'une action anormale ou au contraire si cette action s'intègre dans un contexte physiologique cohérent. C'est pour répondre à cette préoccupation que nous avons poursuivi l'investigation avec d'autres moyens sur l'intestin lui-même (réponse motrice de l'intestin à l'A.D.H.) et dans le milieu intérieur.

En ce qui concerne la mobilité intestinale, la diversité des opinions tient, sans aucun doute, aux différences dans les techniques et le matériel expérimental. Un tableau synoptique nous paraît être le mode d'exposition le plus adéquat pour un tel sujet.

Homme	Anim. narcosé	Anim. non narcosé		Organes isolés exp. *in vitro* (lapin)
		Chien	Lapin	
+ Guthrie [105] anesthésie extr. total	+ Gaddum [89] plus sensible que iléon. Fraction ocytocique — act que Fr. press.	— Gruber [104] pour tous les ext. mais effet — marqué pour fr. ocytotique		+ Melville [178]
∓ White H. L. [266] dissociation de l'effet : inhib. grêle activ. colon non anesthésié	— Dale [58]	— Melville [178] défécation provoquée par les 2 fractions		— Shamoff [223]
+ Carlson [35] seulement pour le colon.	— Melville [178]	— Mc Intosh [177]	+ Carlson [35]	— Hoskins [134]
		— Carlson [35]		
		— Ochsner [192]		
		— Wolff [202]		
		— Quigley [202]		
		± Donnet et Garnier [69]		

On y désigne par le signe (+) les effets moteurs et par le signe (—) les effets inhibiteurs. Les signes précèdent le nom de l'auteur. Les chiffres entre crochets renvoyant à l'index bibliographique.

De cette apparente dispersion il est possible d'extraire une conclusion claire :

Sur le chien non anesthésié (de même que sur l'homme) les extraits P.H. (et plus particulièrement la fraction ocytocique) *inhibent* la motilité de l'intestin grêle, *excitent* le péristaltisme du colon. On retiendra donc comme facteur favorisant éventuellement l'absorption intestinale cette manifestation purement mécanique de l'intervention des extraits P.H. tendant à accroître la surface d'absorption. Ceci nous paraît s'accorder avec les résultats de Rabinovitch [203] confirmés récemment par Blickenstaff [17] et obtenus après injection i/v d'un vagolytique : l'atropine.

En ce qui concerne les déplacements de l'équilibre du milieu intérieur consécutivement à l'injection de l'A.D.H. la littérature, à notre connaissance, est assez dépourvue. Ojetti [193] utilisant des lapins et des extraits P.H. totaux conclut d'une manière très dubitative à la possibilité d'une action. Par contre Gilman et Goodman [97] ainsi que Leaf [157] notent la rétention rapide d'eau ainsi que la dilution du sérum. Nos résultats ont la même signification mais il est curieux de constater que cette hémodilution s'effectue sans variation de la pression osmotique du plasma alors qu'un pouvoir natrodiurétique de l'A.D.H. est assez généralement reconnu (Leaf, déjà cité; Morel F. [183]; Harris [115]).

Mais il faut ajouter que l'accord n'est pas fait sur ce point et que Crutchfield et Wood [57] ainsi que Little et al. [161] considèrent l'action natrodiurétique comme très inconstante tandis que Chalmers T. H. et al. [38] conclut de ses études de la Pitressine sur l'homme à une chute significative de Na^+ et Cl^- dans l'urine.

Si on veut bien ajouter encore les conditions très particulières dans lesquelles nos mesures sont effectuées (environ 10 minutes après l'injection i/m du complexe P.H.), donc à un moment où la masse globale des L.E.C. ne peut avoir varié d'une manière significative, les seules conclusions permises concernent le déplacement quantitatif des liquides interstiels vers le compartiment circulatoire, migrations qui seraient à l'origine de l'hémodilution.

Au total il ressort de ce qui précède que l'hémodilution constatée dans les minutes qui suivent l'injection de l'hormone ne peut être attribuée à une rétention significative de l'eau au niveau des néphrons.

Elle ne serait pas due non plus à une augmentation du pou-

voir osmotique du plasma. Elle pourrait donc n'être que la conséquence d'une restriction de l'espace intracellulaire (1). En d'autres termes l'hémodilution traduirait une augmentation de la perméabilité cellulaire. Nous retiendrons donc un deuxième facteur mécanique facilitant l'absorption de l'eau, celui-ci s'exprimant par une augmentation de la perméabilité cellulaire.

Cette hypothèse rencontre les résultats de Koefoed [147] sur la forte augmentation de P_f (perméabilité de filtration) de la peau de batracien consécutive à l'adjonction de pituitrine, ce qui doit correspondre à l'agrandissement de certains pores. Et le fait que le phénomène soit plus ample avec l'eau naturelle qu'avec la solution de ClNa à 5 $^0/_{00}$ s'accorde avec le travail de Sawyer [217] qui conclut à une disparition de l'effet Brunn lorsque la pression osmotique des deux milieux est égale. Quant au ClNa, les études conduites avec ^{24}Na (Ussing [243]) concluent à un transport actif qui est augmenté sous l'action des extraits P.H. en même temps que s'accroît la différence de potentiel de la membrane. Nos résultats s'alignent sur ces données expérimentales.

En conclusion, les effets phamacodynamiques de l'A.D.H. sur l'animal éveillé s'expriment par des manifestations très semblables au niveau du néphron et de l'intestin. En ce qui concerne ce dernier organe, ils paraissent ressortir principalement aux causes physiques suivantes :

— augmentation de la surface d'absorption par inhibition de l'activité motrice;

— augmentation de la perméabilité cellulaire suivant un processus qui reste à définir.

*
* *

L'aspect physiologique du problème posé embrasse des horizons plus vastes que le précédent mais nous disposons de moyens plus réduits pour le traiter.

L'intervention pratiquée: section du tractus supra-optico-hypophysaire devait conduire à l'une des trois situations suivantes (Houssay [135]) :

— polyurie transitoire d'une durée de 3 à 5 jours dans le cas d'une section incomplète;

(1) En se référant aux données expérimentales relatives aux modifications cardio vasculaires consécutives à l'injection *i/m* d'extraits P.H. sur l'animal non anesthésié, l'hémodilution signalée pourrait être la résultante de la vaso constriction periphérique et de la chute de la pression systolique simultanée : Kolls A.C. et Gerling E.M.K., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 1925, 24, 67.

— polyurie permanente à la suite d'une section complète;

— établissement du diabète insipide permanent en trois étapes.

L'exposé de nos résultats permet de les rattacher au premier cas sans craindre, croyons-nous, de solliciter la réalité. Sous réserve de contrôle histologique, ils signifient qu'un contingent minimum de 15 % des fibres se rendant au lobe nerveux n'a pas été intercepté (Heinbecker et White [124]). La sécrétion très abondante de mucus depuis le moment de l'intervention, l'éjection rapide de celui-ci, la difficulté de pousser le liquide de perfusion dans la fistule forment un faisceau de faits impliquant un facteur mécanique (activation du péristaltisme) et des modifications de la perméabilité cellulaire dans la nouvelle image du phénomène d'absorption.

Les données hématologiques s'alignent exactement sur les éléments précédents pour jouer dans le sens d'une diminution du taux d'absorption de l'eau et d'une augmentation du coefficient d'absorption du ClNa.

Il reste à comparer terme à terme les phénomènes du versant rénal avec ceux du versant intestinal. Si le parallélisme est indubitable en ce qui concerne les mouvements de l'eau (diminution de l'absorption intestinale, diminution de la résorption dans le segment distal du néphron) il n'en est pas de même pour le ClNa. Mais sur ce point, de nouveau, les opinions sont divergentes. Pour Debré et Marie [63], de même que pour Marie [174], la clearance du Na au cours du diabète insipide demeure normale et l'élimination globale du ClNa n'est pas modifiée. Pour Winter et Ingram [268], au contraire, le début du diabète insipide expérimental est caractérisé par une élimination considérable de Na^+ et Cl^-. Mais les travaux de Chu et Liu [39], Hare [114], Shannon [224] ont conduit à concevoir le diabète insipide comme la résultante de deux mouvements contraires : *fuite d'eau, réabsorption excessive de sel.* Si nous adoptons ce schéma classique, nous trouvons pour le ClNa la similitude fonctionnelle rein-intestin signalée pour l'eau.

Il reste, certes, des notes discordantes dans cet ensemble harmonique : pourquoi observe-t-on, dans ces conditions une hémodilution et une chute de la pression osmotique ?

La réponse ne peut être énoncée que sous la forme d'une hypothèse : le désordre osmotique initial, en engendrant une brutale déshydratation cellulaire ne crée-t-il pas un trouble psychique de la soif et celle-ci ne donnerait-elle pas naissance à une sensation qui excèderait le besoin à satisfaire ? De telle sorte que les

moyens de correction dépassant les troubles à corriger, l'hémodilution et l'hypotonie seraient entretenues.

S'il appartient aux faits de décider de la validité des hypothèses, il reste que, au double point de vue pharmacodynamique et physiologique, les hormones du lobe postérieur de l'hypophyse n'exercent pas seulement leur action sur le néphron. Nous pensons avoir montré que l'intestin réagissait d'une manière très comparable en ce qui concerne l'eau et le ClNa.

CHAPITRE VII

RÔLE DE LA THYROÏDE

A. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

I. — Perfusion avec l'eau naturelle

(Graphique 13 : Frisette)

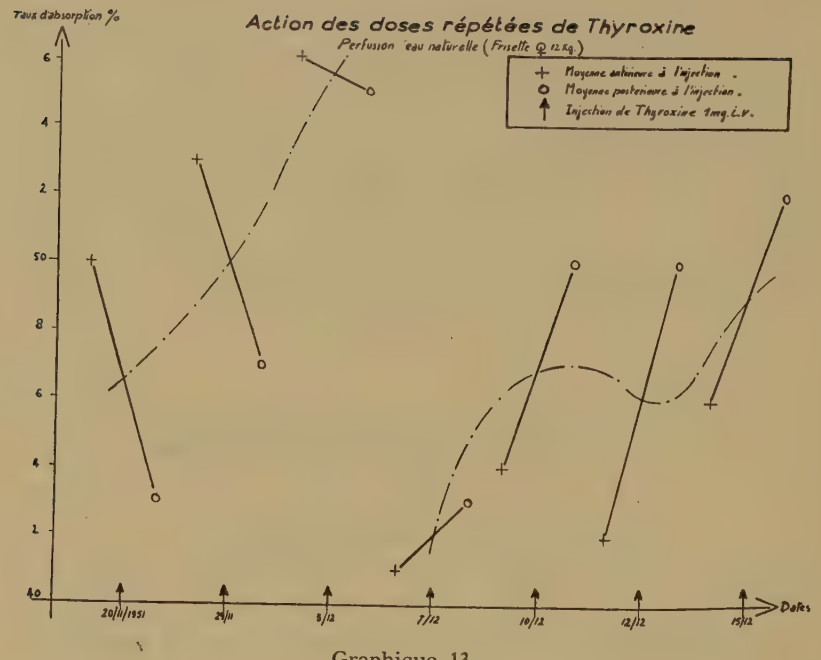
L'animal reçoit par voie intraveineuse *un mg* de thyroxine tous les 3 à 4 jours. On relève deux phénomènes :

1° Considérée aux deux étapes d'une même expérience (avant et après injection i/v de la substance) la moyenne de l'absorption évolue de la manière suivante :

— les *deux* ou *trois* premières injections s'accompagnent d'une diminution du taux d'absorption d'eau naturelle. Cette différence tend d'ailleurs à s'annuler dans l'exemple relaté ci-contre ;

— les injections suivantes paraissent provoquer une inversion de la propriété précédente. Comparée à son niveau initial, la moyenne d'absorption postérieure à l'injection augmente. Cette augmentation est progressive d'une expérience à l'autre (+ 1, + 6, + 8, + 6).

2° Considérée dans son ensemble d'un jour à l'autre, la moyenne d'absorption de l'animal soumis à l'action de la thyroxime augmente progressivement. Lorsque cette augmentation atteint environ 10 % (dans l'exemple cité), une brusque discontinuité se produit qui ramène les caractéristiques étudiées au niveau initial. Et de nouveau se produit l'ascension signalée.



Graphique 13.

II. — Perfusion avec des solutions de ClNa

Les animaux reçoivent *un mg* i/m par jour pendant 10 jours.

1° Absorption globale de la solution. Les phénomènes relatés ci-dessus s'estompent pour disparaître presque complètement lorsqu'on utilise une concentration de 5 °/₀₀ et réapparaissent pour des solutions de l'ordre de 8 °/₀₀.

En conclusion, le taux d'absorption de l'eau est affecté d'une manière complexe suivant les liquides de perfusion étudiés. Globalement inchangé pour les solutions voisines de 5 °/₀₀, le taux subit une *chute* d'amplitude variable lorsqu'on emploie des solutions de ClNa de concentration plus grande ou plus petite que 5 °/₀₀.

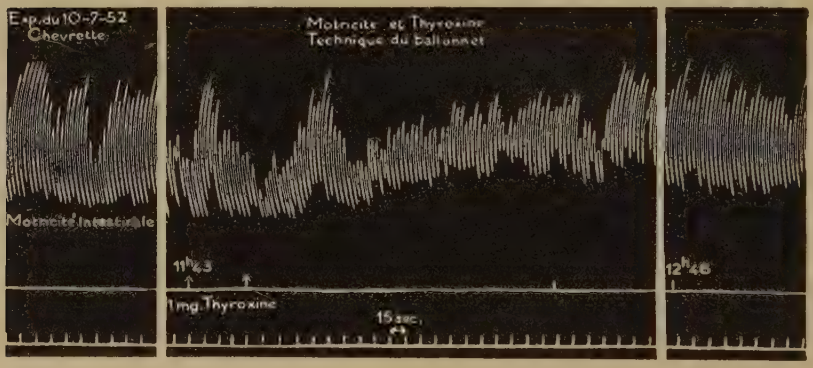
2° Absorption globale du ClNa (χ). D'une manière remarquablement constante pour tous les animaux, le traitement par la thyroxine entraîne une chute importante de la vitesse de pénétration de ClNa dans le milieu intérieur. S'élevant à environ 40 % pour les solutions de perfusion à 5 °/₀₀, cette diminution atteint près de 50 % pour les solutions à 8 °/₀₀. Le tableau suivant donne une vue synthétique de l'ensemble des résultats obtenus sur les animaux Tripette et Blackette.

Caractéristiques		TRIPETTE		BLACKETTE	
		Avant	Après	Avant	Après
ClNa 5 ‰	Solution absorbée	25 %	23 %	36 %	36 %
	ClNa global	31 mg	10 mg	48 mg	27 mg
	χ (mg/cm^3)	2,4	0,9	2,6	1,5
ClNa 8 ‰	Solution absorbée (%)	22	16	26	24
	ClNa global (mg)	101	38	105	53
	χ (mg/cm^3)	9	4,5	8	4,4

III. — Motilité intestinale

1° Enregistrement par la méthode du ballonnet (cf. Graphique 14 : Chevrette, ci-joint).

L'enregistrement fait apparaître une modification notable en ce qui concerne le tonus de l'anse de T.V. après injection de 1 mg i/v de thyroxine. Deux minutes après l'agression le tonus augmente d'environ 3 cm d'eau et ne retrouve son niveau initial qu'environ 1 heure après.



Graphique 14.

2° Vitesse de propulsion d'un bolus. Elle est diminuée d'une manière très nette. C'est ainsi que chez les animaux « normaux », après thyroxine, la vitesse de propulsion est 3 fois plus petite que dans les conditions habituelles (2 cm/minute contre 6,5 cm). Sur un animal éthyroïdé les variations gardent le même aspect qualitatif, mais le freinage est moins accentué (2 cm/minute contre 3 cm).

IV. — Hématologie

L'investigation est conduite sur trois animaux (deux femelles et un mâle) qui reçoivent au total 9 mg de thyroxine i/m en 2 semaines. Les résultats se caractérisent de la manière suivante :

Animaux		Protéines tot.	Pt. cryoscop.	Hématocrite	Conclusions
Blackette ♀	Avant	73	— 0,56	51	(hémodilution)
	Après	70	— 0,56	44	
Tosca ♀	Avant	66	— 0,56	49	(hémodilution)
	Après	67	— 0,55	44	
Cruchon ♂	Avant	75	— 0,56	53	(pas de modification)
	Après	73	— 0,56	54	

En conclusion, les seules modifications notables qui paraissent pouvoir être imputées à l'action pharmacodynamique de la thyroxine concernent :

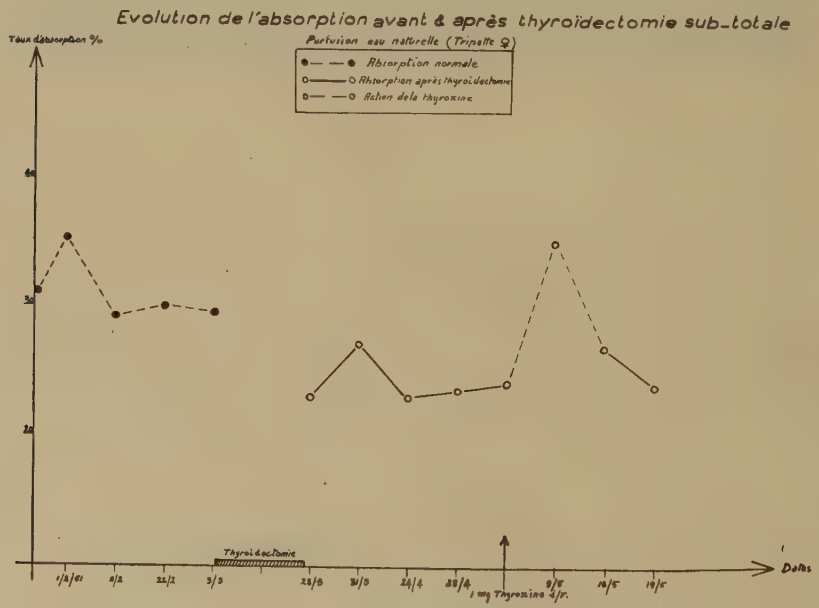
— le coefficient d'absorption de ClNa qui *diminue,*
— l'augmentation de la motilité intestinale,
— la diminution simultanée de l'hématocrite.

B. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE

I. — Thyroïdectomie sub-totale

1° Absorption globale de l'eau naturelle.

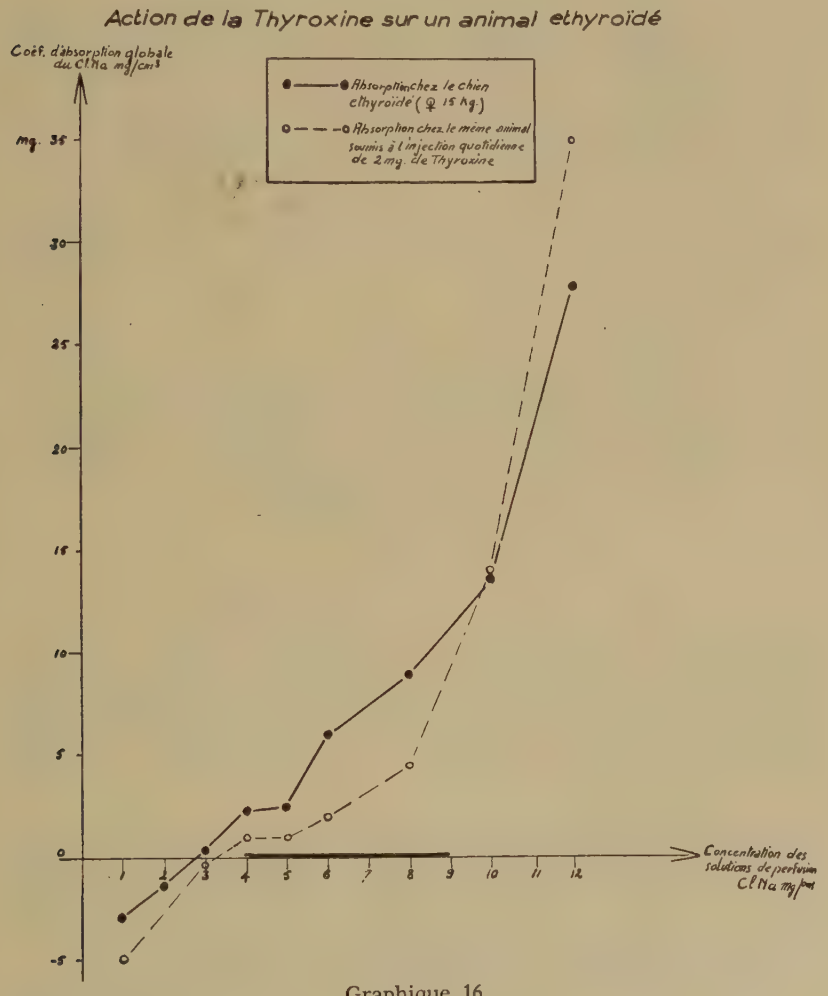
On effectue une série de mesures de contrôle sur l'un des animaux « normaux » pour déterminer le niveau moyen d'absorption en l'absence de toute agression extérieure. On obtient 30 %. Puis on éthyroïde l'animal en ne conservant de la glande que le pôle supérieur. Le taux d'absorption de l'eau passe d'une manière durable à 24 %. Les circonstances n'ayant pas permis de faire



Graphique 15.

l'étude comparative des mouvements du ClNa, la seule conclusion qui peut être tirée concerne les mouvements de l'eau naturelle. On voit que la thyroïdectomie entraîne une chute du taux d'absorption d'environ 6 %.

On traite ensuite cet animal privé partiellement de sa fonction thyroïdienne avec de la thyroxine. Le taux d'absorption s'accroît alors de 11 %. L'interruption du traitement entraîne une involution du phénomène. Le taux d'absorption se rétablit au niveau initial de 24 % (cf. Graphique 15 : Tripette).



Graphique 16.

2° Absorption globale du ClNa.

On perfuse la fistule de T.V. de l'animal éthyroïdé avec des solutions de ClNa s'échelonnant entre 1 et 12 °/₀₀. On calcule le coefficient d'absorption de ClNa antérieurement défini. On obtient la courbe ci-contre tracée en trait continu (Graphique 16). Puis on soumet l'animal à l'injection quotidienne de 2 mg thyroxine i/m et on recommence l'expérimentation dans les conditions indiquées ci-dessus. On obtient le tracé en traits interrompus. On constate que les modifications sont qualitativement les mêmes que celles qui ont été obtenues lors de l'étude pharmacodynamique. Le graphique comparatif souligne l'*importante chute* de χ consécutivement à l'action de la thyroxine. Cette chute est cependant plus marquée lorsque les solutions de perfusion contiennent une concentration en ClNa comprise entre 4 et 8 °/₀₀. Pour ces mêmes concentrations, la différence est plus ample chez l'animal éthyroïdé (Tripette) que chez l'animal normal (Blackette).

Nota : L'action diurétique de la thyroxine est particulièrement démonstrative sur les animaux étudiés : le volume de la diurèse est multiplié par 5.

En conclusion :

— la suppression subtotale de la fonction thyroïdienne s'accompagne d'une diminution stable du taux d'absorption de l'eau;

— le traitement par la thyroxine produit une diminution de 60 à 100 % du coefficient d'absorption du ClNa tandis que les mouvements de l'eau sont diversement affectés.

II. — Antithyroïdiens de synthèse

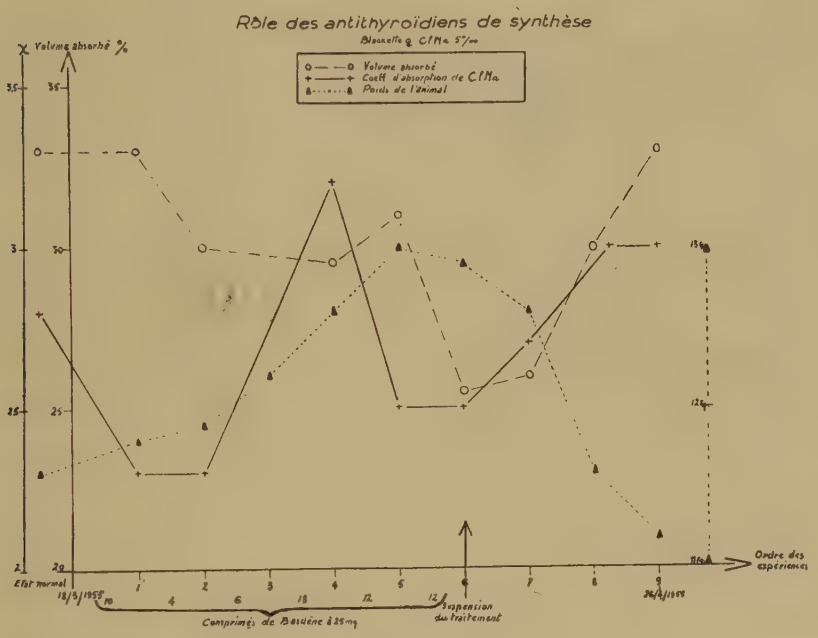
L'étude a été conduite sur 3 animaux qui ont reçu par voie orale pendant une vingtaine de jours de 5 à 8 comprimés quotidiens de Thiouracile dosés à 25 mg. (Graphique 17). Le graphique et le tableau reproduits ci-contre font apparaître les principales particularités :

1° — Mouvements de l'eau : A la troisième semaine de traitement le taux d'absorption passe de $33 \pm 1{,}5$ % à 25,5 % d'une manière progressive et sans « rebound ». Dans les jours qui suivent la fin du traitement le taux remonte progressivement pour atteindre sa valeur initiale deux semaines après.

2° — Mouvements du ClNa : Le coefficient d'absorption subit

une évolution parallèle, dans l'ensemble, de la précédente passant de 2,8 ± 0,2 à 2,3.

3° — Poids de l'animal : Il s'élève progressivement jusqu'à la fin du traitement (augmentation d'environ 1,5 kg) et suit globalement un mouvement inverse de celui de l'eau et des sels.



Graphique 17.

4° — L'étude hématologique fait apparaître une augmentation de l'hématocrite de 10 % et le maintien de la pression osmotique ainsi que l'accroissement de la protéinémie qui passe de 67 à 83 gr.

C. — INTERPRETATION - DISCUSSION

L'intervention de la thyroïde dans les mouvements de l'eau et des sels se manifeste en pathologie par les troubles classiques du myxoedème et de la maladie de Basedow. Sur le plan expérimental

cette intervention est bien mise en évidence par un certain nombre de faits au nombre desquels nous retiendrons :

Conditions expérimentales	Volume absorbé %		Coeff. absorption ClNa (mg/cm³)	
	Avant	Après	Avant	Après
Animal : Blackette. Solution perf. ClNa 5 ‰. Période expérimentale : 18/3-11/4/1955. Traitement : 62 comprimés de Basdène (Thiouracile)	34	25,5	2,8	2,5

— les recherches de Saito [215] concluant à un accroissement de la perméabilité de la peau de grenouille aux solutions de glucose en présence de thyroxine;

— les recherches de Gellhorn et Northup [93] révélant une propriété semblable de l'épithélium intestinal de grenouille et celles de Althausen et Stockholm [5] qui donnent une confirmation de cette propriété chez le rat;

— les essais de Koch et Hents [146] sur l'épinoche, montrant que l'absorption de thyroxine pour ce poisson aboutit à de graves désordres de la régulation osmotique si on le maintient dans l'eau de mer;

— la polyurie produite chez le chien par une surcharge d'extraits thyroïdiens : Mahoney et Sheehan [173].

Ce rapide tableau suggère que l'hormone thyroïdienne règle les transferts liquidiens en prenant pour cible divers territoires de l'organisme. Les importants travaux de l'école française (Cachera et Lamotte, 30-31) ont montré la précellence des variations de volume des L.E.C. dans le déterminisme des phénomènes relatés. Nos propres expériences montrent que l'intestin, le rein et le milieu intérieur répondent d'une manière globalement semblable lorsqu'on soumet l'organisme à des perturbations de la fonction thyroïdienne (Donnet et Garnier [72]). Il importe d'abord de noter que les effets pharmacodynamiques de la thyroxine sur le sujet non myxœdémateux sont extrêmement variables (Winkler [267]). Quant à la polyurie chez l'animal normal, elle n'apparaît qu'avec des dosages très élevés. C'est ainsi que Hatafuku [118] utilise 15 g par jour d'extraits thyroïdiens chez le chien et que pour obtenir une diurèse double de la normale, Mahoney et al. emploient 2,5 g par jour. Notre dosage (1 mg tous les 2 ou 3 jours

pendant 3 semaines) n'apporte aucune modification notable du volume d'urine quotidien. Des oscillations brèves de la diurèse sitôt après l'injection *i/v* de l'hormone sont possibles mais n'ont pû être étudiées.

Nos résultats à court terme (modification de l'absorption dans le déroulement d'une même expérience) s'accordent avec ceux de Isawa [139] obtenus sur le lapin en expérimentation aiguë; ils s'intègrent d'autre part dans les variations des liquides E.C. étudiées par Cachera et Lamotte. Après des injections isolées, ces auteurs notent un accroissement de la diurèse avec départ de sel, tandis qu'à la suite d'injections répétées, il se produit un renversement du phénomène : le sel étant retenu dans le compartiment E.C.

Que ces migrations aqueuses ne soient par l'antécédent immédiat et inconditionnel des réponses rénales ou intestinales paraît ressortir des observations de Marine [175] et Holst [132] qui décrivent une hyperplasie du cortexsurrénal liée à un état d'hyperthyroïdisme. En supposant, ce qu'il est logique de penser, que cette hyperplasie englobe la zone glomérulée des surrénales, on retrouverait, par le truchement de la tyroxine, des phénomènes rencontrés lors de l'utilisation de minéralocorticoïdes. Et il paraît évident que ces modifications de l'activité surrénale ne se produisent pas extemporanément.

A cette interdépendance surrénalo-thyroïdienne, autorisant une interprétation cohérente de nos résultats, on peut ajouter l'effet inhibiteur de la thyroxine sur la fonction thyroïdienne elle-même.

Ces rapports dialectiques de l'hormone et de la glande secrétrice sont bien mis en lumière par les travaux de Rowson [214] ainsi que par ceux de l'école française avec Courrier [54, 55] et plus récemment par l'utilisation de l'isotope radioactif ^{131}I dont la pénétration dans la glande thyroïde est considérablement freinée après l'injection de thyroxine (Joliot, Courrier [140].

Parallèlement à ces causes générales ressortissant aux modifications du milieu intérieur et partant de la pression osmotique, la propriété étudiée nous paraît devoir être déterminée, au moins partiellement, par les modifications locales de la motilité intestinale. L'augmentation du tonus de l'anse pourrait rendre compte de la diminution du taux d'absorption lors des premières injections tandis que le renversement du phénomène correspondrait aux changements d'excitabilité du pneumogastrique (Hoffmann [131]).

Cette ambivalence de la thyroxine rendue responsable à la

fois de la diarrhée des basedowiens et de certaines constipations nous autorise à considérer que les variations trouvées en ce qui concerne l'eau ne sont pas accidentelles et qu'elles s'harmonisent avec le contexte physiologique.

La même remarque s'impose en ce qui concerne le ClNa. De nombreux chercheurs ont constaté l'augmentation de la chlorémie et de la natrémie au cours d'un traitement par la thyroxine : Fujimaki et al. [87] ; Gollwitzer [100] ; Hatafuku [118] ; Cahane [32] ; Cachera et Lamotte ; mais ce résultat, en apparente contradiction avec le nôtre est obtenu après un traitement prolongé et quelquefois aussi avec des doses largement extraphysiologiques. C'est ainsi que Radcliffe [204], Cachera et Lamotte notent une fuite rénale de ClNa au début du traitement par la thyroxine. Les doses que nous avons utilisées (10 mg au total en 5 injections échelonnées sur 2 semaines environ) nous paraissent correspondre à cette phase initiale natro-chloruro-diurétique accompagnée d'une augmentation de la volémie ainsi que l'atteste la chute de l'hématocrite (résultat confirmé par les recherches de Blumgart [19] ; Gibson [96]).

Les dysfonctionnements créés par la thyroïdectomie sont vraisemblablement des corollaires d'un trouble majeur affectant la distribution de l'eau et des sels E.C. Cette liaison de cause à effet est suggérée par les observations anciennes de Horsley [133] portant sur les modifications de la sécrétion de la glande parotide consécutivement à la thyroïdectomie : de séreuse, la sécrétion devient muqueuse. Le tableau de l'insuffisance thyroïdienne dressé par Houssay [135] s'inscrit dans le même sens : « après ingestion d'eau, la réponse diurétique est beaucoup plus tardive que chez les sujets normaux et est moins marquée mais plus prolongée. » Sur le versant intestinal nous trouvons que ce nouvel équilibre se traduit par un retard de l'absorption de l'eau naturelle sans que l'on puisse imputer une modification de la motilité intestinale (Morrisson [186]).

L'action supplétive de la thyroxine, bien connue par ses effets sur l'accroissement de la diurèse aqueuse et sodique se manifeste au niveau de l'épithélium intestinal par une diminution homologue de l'absorption du ClNa.

Le retentissement intestinal des troubles thyroïdiens se révèle encore lorsqu'on utilise les antithyroïdiens de synthèse. Tandis que le volume des L.E.C. diminue d'environ 9 % (Cachera, Lamotte [30] on note une diminution du taux de l'absorption intestinale de l'eau et du ClNa. Cette déflation des L.E.C. est accompagnée d'une hémoconcentration plus accentuée encore que ne

l'indique l'hématocrite puisque le thiouracile a une action anémiante bien connue depuis 1944 (Aschkenasy [10]). Corrélativement on note une élévation des protéines totales.

Bien qu'il soit hors de propos de ce travail d'étudier toutes les incidences de l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse, il n'est pas sans intérêt, semble-t-il, de noter l'importante hémolyse contemporaine du traitement ainsi que l'augmentation progressive du poids de l'animal. Ainsi trouvons-nous à la fois des modifications qui ressortissent de l'hypothyroïdisme (anhydrémie) et au myxœdème (augmentation du poids). Il serait difficile de donner une interprétation cohérente de cette paradoxale interférence si l'action du propylthiouracile ne déclanchait une hypersécrétion de T.S.H. * L'hormone antéhypophysaire produit en divers territoire de l'organisme des modifications semblables à celles que l'on trouve dans la masse tissulaire orbitale (Aird [3]) : infiltration œdémateuse, dépôt lipidiques, suggérant un profond remaniement du métabolisme des graisses (Dobyns [68].

En conclusion, l'intervention de la glande thyroïde dans le métabolisme de l'eau et des sels peut être considérée comme s'effectuant d'une manière similaire sur le tryptique constitué par : le milieu intérieur, les voies d'excrétion, les voies d'absorption.

(*) T.S.H. = Stimuline hypophysaire de la thyroïde.

CHAPITRE VIII

RÔLE DES HORMONES SEXUELLLES FEMELLES

A. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

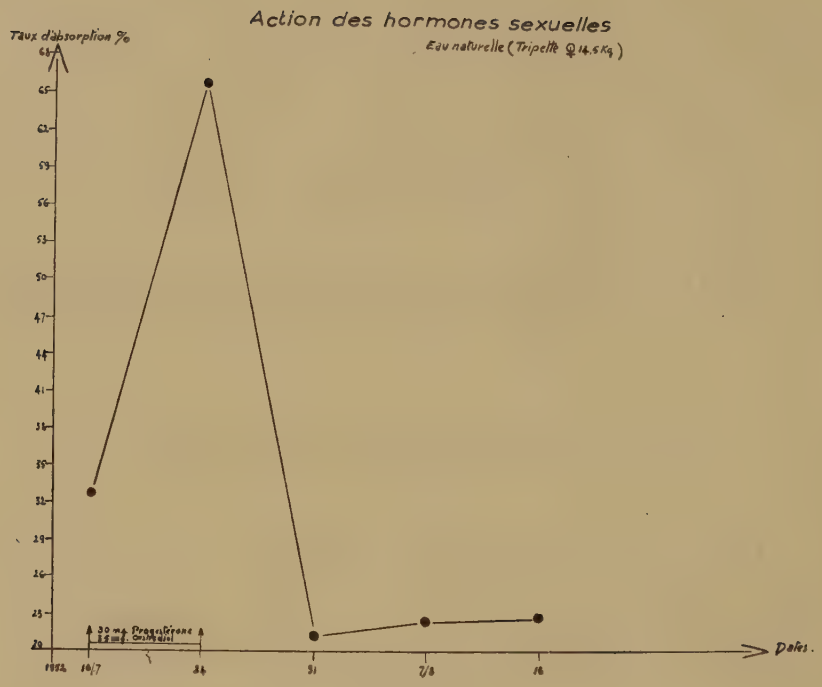
Elle est conduite comme les précédentes en deux étapes. Le liquide de perfusion est d'abord constitué par de l'eau naturelle puis ultérieurement, par une solution de ClNa à 5 ‰. Dans chacune de ces étapes nous avons utilisé progestérone et œstradiol soit isolément, soit en association commerciale à des doses variables mais à l'intérieur des marges prescrites par la thérapeutique gynécologique courante.

I. — Perfusion intestinale à l'eau naturelle

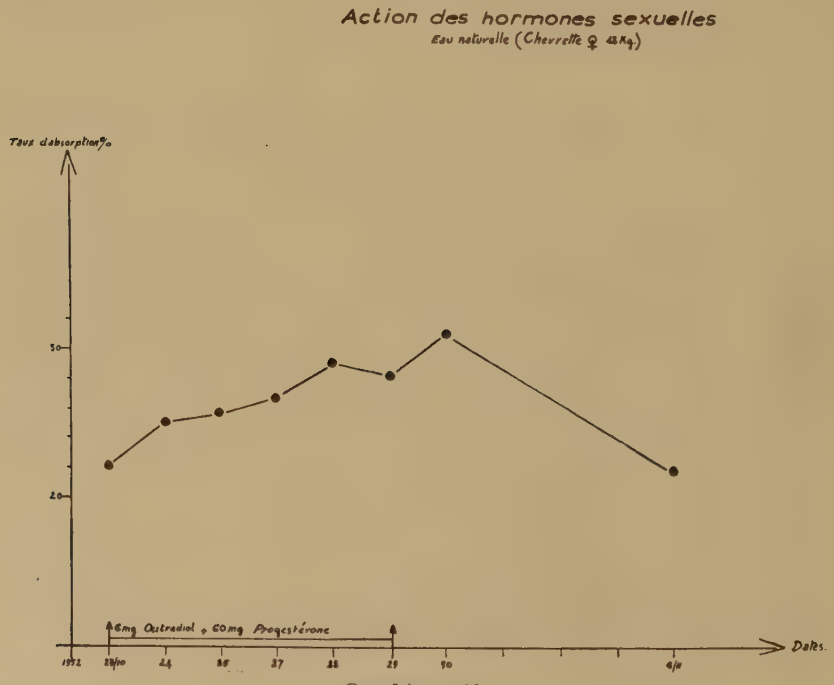
(*cf.* graphique 18 : Tripette)
graphique 19 : Chevrette)

1er Exemple. — En une semaine, un animal pesant 14,5 kg reçoit 30 mg de Progestérone associée à 35 mg d'œstradiol, cet ensemble étant fractionné en doses quotidiennes sensiblement égales. Le taux initial d'absorption qui se situait à 33 % ± 1,5 s'élève à 67 % tandis que l'animal présente un écoulement sanguin vulvaire caractéristique. Les mesures effectuées dans les jours suivants font apparaître des taux moins élevés que les taux d'étalonnage. Quinze jours après la suspension du flux sanguin on obtient une absorption de 25 % (Donnet et Garnier [72]).

2e Exemple. — Sur un deuxième animal, on effectue un nouvel essai avec des doses plus faibles : 1 mg d'œstradiol, 10 mg de progestérone par jour pendant une semaine. Le taux d'absorption moyen retourne à son niveau initial (21,5 %).



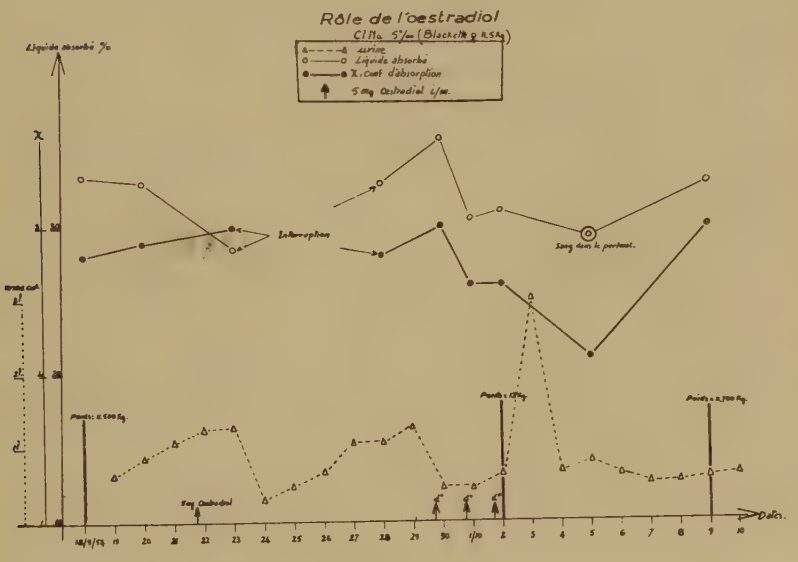
Graphique 18.



Graphique 19.

II. — Perfusion avec une solution de ClNa à 5 ‰

1°) Sur un troisième animal nous entreprenons alors de vérifier les résultats précédents en adoptant une posologie identique à celle de l'expérience princeps de Thorn et Harrop [238]



Graphique 20.

sur le chien normal : soit 5 mg d'œstradiol (*cf.* graphique 20 : Blackette). L'expérimentation se déroule en deux phases :

1re phase : à la suite de 2 expériences (18/9 et 20/9 1954) le taux d'absorption de la solution de ClNa s'avère normal pour l'animal étudié (33 ± 1,5 %). Le 21 à 17 h on injecte par voie i/m 5 mg d'œstradiol mais les contingences n'autorisent l'expérimentation que le surlendemain. On note :

— une chute significative du taux d'absorption de la solution (environ 4 %) ;
— une augmentation non significative du coef. de ClNa (χ) ;
— une accentuation de la poussée diurétique déjà amorcée avant l'injection.

Conclusion : les résultats sont difficiles à interpréter, peut-être à cause du délai séparant l'injection de l'hormone de l'expérience de perfusion.

2e phase : On procède à une nouvelle expérience d'étalonnage le 28. On trouve le chiffre habituel, attestant apparemment que les conditions sont revenues normales. Le 30 à 17 h, on injecte 5 mg d'œstradiol et la perfusion intestinale est effectuée le lendemain matin à 9 h. On constate :

— une élévation légère du taux d'absorption de la solution (3 %) ;
— une élévation non significative de (χ) ;
— une diurèse subnormale.

Pendant les 2 jours suivants on procède comme ci-dessus : injection de 5 mg d'œstradiol vers 17 h, expérience de perfusion le lendemain matin.

Les résultats s'inversent par rapport aux précédents :
— légère chute du taux d'absorption de la solution ;
— légère chute du taux d'absorption de la solution ;
— légère chute de (χ) ;

puis dans les 2 ou 3 jours qui suivent la dernière injection d'œstradiol, les phénomènes sont compliqués par l'apparition d'une hyperémie considérable au niveau de l'anse intestinale entraînant par cette voie une perte sanguine notable de même que par la vulve. L'apparition du phénomène est précédée par une décharge polyurique considérable (environ 5 fois la normale).

Une semaine après la dernière injection de l'hormone les conditions sont de nouveau normales. Dans le même temps le poids qui s'est accru de 0,5 kg puis amorce un retour vers le niveau antérieur atteste qu'une rétention notable d'eau s'est produite.

Conclusion : les modifications d'ampleur réduite provoquées par la première injection d'œstradiol sont inversées, dans les jours qui suivent, par les injections subséquentes de l'hormone.

2°) Après un intervalle de temps de 2 mois, on traite ce même animal avec un complexe commercial d'œstradiol et de progestérone (synergon = 1 mg œstradiol + 10 mg progestérone). En 15 jours on fait 4 injections i/m au terme desquelles un écoulement sanguin vulvaire se produit. Dans l'intervalle, les résultats concernant les caractéristiques habituelles sont consignées dans le tableau suivant :

	Vol. abs. (%)		(χ) mg/cm³		Hématocrite	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Anim. Blackette	33	37			42; 42;	52; 51
solution : ClNa 5 ‰		(2 inj.)	2,8	3,1	42; 42,5	49; 56 50; 49
Traitement : synergon (4 inj.)		39			moyenne	moyenne
durée : 2 sem. .		(4 inj.)			42 %	51 %

Remarques : Point cryoscopique inchangé (— 0,56) ;

Protéines totales inchangées (75/73 g).

et al. [225] qui ne purent obtenir aucune modification du volume urinaire chez des sujets soumis à des injections d'oestradiol. De même Zuckerman et al. [272] notent une périodicité des faits suivant l'injection de l'hormone : l'imbibition des tissus est tantôt augmentée et tantôt diminuée.

La diminution accentuée du coefficient d'absorption du ClNa (χ) dans la dernière étape de notre expérience s'explique par l'hyperémie intestinale signalée ci-dessus. Il est évident que la présence de sang dans le perfusat, en augmentant la concentration en ClNa du liquide de perfusion diminuera le coefficient global d'absorption de ce sel. L'occurence de ce phénomène nous paraît confirmer et étendre les observations de Hochter et al. [121] qui, injectant un estrogène et une solution i/v de bleu-trypan à des rats et des lapins trouvèrent une accumulation anormale de la solution dans l'utérus et le vagin. Il paraît très probable que la même propriété affecte l'intestin.

Quant au phénomène concomitant de l'hémorragie oestrale consécutif à la cessation brusque de l'apport en oestradiol, s'il est un phénomène banal chez le chien (Allen [4] ; Beach [13]), il n'en a pas moins contribué, ne serait-ce que dans une faible mesure, à modifier la physionomie générale de l'expérimentation.

Pour pallier ces difficultés nous avons renoncé provisoirement à étudier le rôle spécifique de l'hormone folliculinique, et nous avons été conduits à utiliser le complexe oestradiol-progestérone en proportion adéquate pour les divers emplois thérapeutiques (1 mg oestradiol + 10 mg progestérone). La prépondérance de l'hormone progestative nous assurait d'un pouvoir hydratant notable conformément à sa place, immédiatement après oestradiol, dans l'échelle de Thorn et conformément aussi à l'observation originale de Rogoff et Stewart [212] sur la survie de chiennes surrénalectomisées et en gestation ; observation confirmée par de nombreux chercheurs et notamment : Bourne [22], Gaunt [90], Wells et Kendall [260], Corey [50].

D'autre part, si la progestérone diminue l'efficacité des oestrogènes en élevant le seuil de l'oetrus, on sait qu'elle en prolonge les effets en diminuant leur inactivation hépatiques (Ségalof [220]).

Il nous paraît remarquable dans ces conditions que la composante intestinale de la rétention d'eau et de sel s'exprime déjà au terme de la première semaine, après la deuxième injection. L'ampleur des variations obtenues autorise l'hypothèse d'une action synergique des hormones ovariennes dans le métabolisme de l'eau. Quant aux faits hématologiques, ils ne laissent pas

mones exogènes risque d'entraîner des perturbations imprévisibles et des effets inverses de ceux qu'on attendait. C'est ainsi que Pincus [199] est amené à commenter les résultats de Mujica et al. [187] concernant la réduction de l'excrétion d'acide citrique consécutive à une injection unique d'œstradiol sur le cobaye ovariectomisé tandis que les femelles intactes, dans les mêmes conditions, ne manifestent aucun changement. L'auteur américain formule les hypothèses suivantes pour expliquer l'inhibition de l'effet oestrogénique :

— ou bien l'hormone exogène est inactivée par une autre hormone ovarienne endogène (progestérone),

— ou bien l'hormone injectée est détruite plus rapidement chez l'animal intact,

— ou bien encore l'estrogène est-il inactivé indirectement après avoir provoqué la sécrétion de la L.H. antéhypophysaire.

Enfin, Abderhalden [1] emploie les hormones corticales *mais aussi bien* les hormones sexuelles pour pallier l'hydropexie cyclique excessive.

Cette incertitude quant à la série des réactions post-agressives déclanchées nous paraît expliquer la contradiction existant entre les deux phases de l'expérimentation où l'oestradiol fut utilisé. Du reste, l'étude attentive du protocole expérimental de Thorn et Harrop [238] révèle les contradictions dues aux incertitudes évoquées ci-dessus. Si une injection unique de 5 mg d'oestradiol chez le chien intact amène une rétention rénale de ClNa et d'eau dans les heures qui suivent, les injections répétées ne peuvent s'opposer au retour de l'excrétion urinaire normale. Notre propre travail, dans les mêmes conditions opératoires, montre que lors de la première phase la réponse rénale à l'injection d'oestradiol ne fut en aucune matière une rétention d'eau; et corrélativement, le taux d'absorption intestinale était diminué. Par contre, dans la deuxième phase, la première injection de l'hormone entraîne sur le versant rénal l'effet Thorn et Harrop de diminution de la diurèse et simultanément, sur le versant intestinal, une augmentation de la vitesse de pénétration de l'eau et, à un moindre degré, de ClNa.

Au total, les modifications synergiques se traduisent par un bilan d'inflation hydrique des L.E.C. Puis, conformément aux observations de Thorn, les injections suivantes renversent le phénomène.

Ces effets inconstants de l'oestradiol employé seul sur l'animal normal sont encore soulignés par les travaux de Sharpey-Schafer

densé les résultats donnés par une double série d'investigations. A un animal se rapportent les faits concernant l'absorption, à l'autre, les faits hématologiques concomitants. On retiendra :

— l'augmentation progressive du taux d'absorption de l'eau naturelle de 23 à 33 % ainsi que le retour à la normale 3 semaines après la mise bas ;
— la chute progressive de l'hématocrite de 50 à 44 % ;
— la protéinémie inchangée (66-67 g/l) ;
— le pouvoir osmotique inchangé (297 mosM).

C. — INTERPRETATION - DISCUSSION

On attribue depuis longtemps un pouvoir spécial aux hormones sexuelles, et singulièrement aux hormones sexuelles femelles sur les mouvements de l'eau. Dans la longue série des observations cliniques et des résultats expérimentaux, le cas cité par Schulz et Knobloch [218] apparaît comme l'un des plus pittoresques. La jeune femme qu'il examine accroît son poids de 4,5 kg quelques jours avant la menstruation et reprend son poids initial après une débâcle urinaire d'une durée de 2 jours. V. Donnet, dans une communication orale, nous a confirmé l'extraordinaire ampleur de ces variations qui ont atteint 6 kg sur une de ses patientes.

Moins spectaculaire mais non moins significatif, à l'autre extrémité de l'échelle zoologique, Dow et Zuckerman [77] rapportent que la progestérone, de même que l'œstrone et le proprionate de testostérone, provoquent une rétention d'eau et par suite une augmentation de poids chez l'axolotl. Si ce pouvoir hydratant des hormones sexuelles, comme celui des minéralocorticoïdes et du cholestérol est vraisemblablement lié, de quelque manière, à l'infrastructure chimique cyclopentanophénantrénique commune, il reste que, en dernière analyse, le pouvoir de rétention de l'eau dans le milieu intérieur doit s'extérioriser aux frontières de ce milieu.

Le versant rénal a fait l'objet d'investigations répétées. Nous avons orienté nos recherches du côté intestinal sans négliger les modifications simultanées du milieu intérieur lui-même (étude de l'hématocrite), de la diurèse et du poids. Mais une remarque préalable s'impose immédiatement quant à la validité des résultats obtenus par la voie pharmocadynamique sur l'animal intact. Pour ne considérer que les relations réciproques existant entre les ovaires et l'antéhypophyse, il est bien évident que l'introduction d'hor-

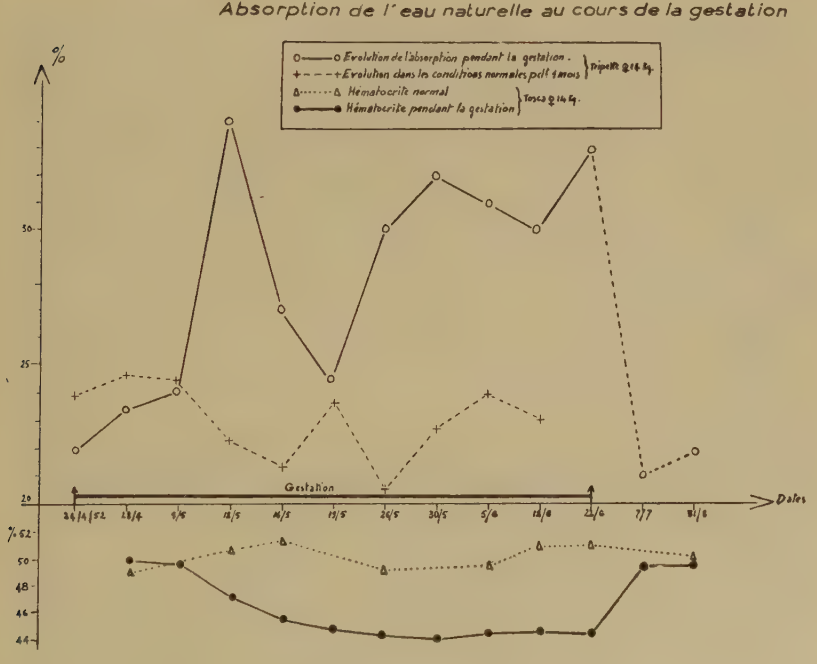
Conclusions : Avec l'association commerciale constituée par le Synergon on retrouve sur 2 animaux différents et des solutions de perfusion différentes d'importantes variations dans le taux d'absorption du liquide. L'animal sur lequel un examen plus complet a pu être fait montre en outre :

— une légère augmentation de (χ),

— une augmentation de 9 % de l'hématocrite.

B. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE

Sur deux animaux pourvus d'une fistule intestinale on a pu suivre l'évolution de l'absorption au cours de la *gestation*. Les premiers résultats ont fait l'objet d'une communication (Donnet, Garnier [74]). Les résultats actuels complètent les précédents qui ne portaient que sur l'évolution d'une seule caractéristique : l'absorption globale de l'eau naturelle (*cf.* graphique 21). On a con-



Graphique 21.

a priori d'être surprenants. On sait en effet depuis les recherches de Arnold [9], Tyslowitz [242], Steinglass [230] que les estrogènes ont un pouvoir anémiant marqué, que, parallèlement la progestérone, dont l'action a été beaucoup moins étudiée, paraît induire une anémie modérée (Korenchewsky [151]). Or nos résultats font apparaître un accroissement très net de l'hématocrite qui ne peut être dû, d'après ce qui précède à un pouvoir érythropoïetique des hormones sexuelles femelles. L'origine vraisemblable de ces résultats contradictoires réside dans les fluctuations des espaces extracellulaires consécutives à l'injection des hormones ovariennes. Les liquides retenus dans le milieu intérieur se déplaceraient du territoire vasculaire vers les espaces interstitiels créant ainsi une inflation érythrocytaire relative. En d'autres termes, l'augmentation de l'hématocrite est le signe d'une hémoconcentration. Mais la constance de la protéinémie et de la pression osmotique au cours de ces migrations liquidiennes implique la filtration simultanée des protéines sanguines et partant une modification des propriétés physico-chimiques de la membrane capillaire.

*
* *

L'étude physiologique du rôle des hormones sexuelles au cours de la gestation confirme les faits mentionnés ci-dessus. L'accord est complet au double point de vue qualitatif et quantitatif en ce qui concerne l'absorption intestinale de l'eau, la protéinémie et la pression osmotique. Il n'en est plus de même en ce qui concerne l'hématocrite. Sa chute marquée dès la 3e semaine de la gestation s'explique par l'augmentation concomitante de la volémie telle que l'ont montrée les travaux de Thomson, Hersheimer et al. [237] ainsi que ceux de Huggett [136] et de Roscoe et Donaldson [213]. Il nous paraît intéressant de souligner à ce propos que la chute de 6 % observée en moyenne sur les 20 femmes examinées correspond exactement à celle que nous avons relevée sur notre animal.

En conclusion, nos études pharmacodynamiques et physiologiques aboutissent à des résultats concordants sauf pour l'hématocrite. Elles montrent que les hormones sexuelles femelles règlent les mouvements de l'eau et des sels en intervenant sur les trois cibles : voie d'excrétion, voie d'absorption, cloisons de séparation des divers espaces liquidiens.

Le bilan global de ces diverses interventions se solde soit par une rétention d'eau et de sel dans les espaces interstitiels entraînant une polyglobulie relative en dehors de la gestation, soit par

une rétention d'eau et de sel dans le secteur vasculaire, entraînant une anémie relative au cours de la gestation.

Lorsqu'on essaie de regrouper les faits suivant les axes où ils ont pu s'enchaîner on est frappé par la similitude globale des effets de l'hormone antidiurétique, de l'hormone thyroïdienne, des minéralo-corticoïdes et des hormones sexuelles femelles sur l'équilibre hydrominéral. Ont-elles un médiateur commun ? Ont-elles isolément des propriétés semblables ? ou bien leur propriété commune ressortit-elle à leur interrelation ?

Si l'état actuel des recherches n'autorise pas une réponse pertinente, certaines d'entre elles ont un incontestable intérêt : l'observation princeps de Rogoff et Stewart [212] a reçu récemment une confirmation histologique importante par les travaux de Kimelsdorf et Soderwall [144]. Si ces auteurs montrent un développement des zones glomérulées et réticulées du cortex surrénal, sous l'action de la progestérone, Selye [222] ne retrouve pas cette action sur l'animal hypophysectomisé. D'autre part Lloyd et Lobotsky [162] ont mis en évidence l'augmentation des corticostéroïdes dans les urines en phase prémenstruelle. On peut donc suspecter l'intervention de l'antéhypophyse et singulièrement de l'A.C.T.H. dans ce processus. Mais parallèlement à ces découvertes, Eser [79] puis Hawker * ont décelé la présence de substances antidiurétiques dans le sérum de femme pendant une menstruation normale; et cette substance serait en plus grande quantité encore pendant la gestation.

En bref, si l'on a pu évoquer une action corticomimétique des estrogènes (Long et al. [165]), il paraît non moins justifié de faire intervenir un « pituitomimétisme » des hormones sexuelles femelles et par delà ces manifestations partielles, d'impliquer une stimulation réciproque de l'ensemble du complexe hypophysaire et de la thyroïde par les hormones ovariennes. Dans cette perspective, les hormones sexuelles n'interviendraient donc pas directement et spécifiquement pour régler l'équilibre hydrominéral. Il est difficile toutefois de maintenir une telle opinion lorsqu'on se reporte à l'effet « peau d'orange » obtenu par Courrier et Gros [56] après injection d'oestrone sur le *Macaca caudatus*. Le gonflement oedémateux de la peau sexuelle met en évidence un phénomène qui ne se trouve avec aucune autre des hormones participant au métabolisme de l'eau. Et même, si l'on doit admettre avec Gaunt et Birnie [91] qu'il s'agit, en l'occurence, de l'expression locale d'un processus beaucoup plus général embrassant l'ensemble des tissus et des organes, il reste que les hormones sexuelles doivent, de

(*) Hawker, Lancet, 1952, *263*, 1108.

quelque manière, intervenir avec leur tonalité propre dans la régulation de l'équilibre hydrominéral. Mais quoi qu'il en soit de la topographie et des modalités finales de cette intervention, nous avons montré que sa phase intestinale ne différait pas essentiellement de la phase intestinale de l'action des autres hormones étudiées. La comparaison peut, du reste, être poussée plus loin que nous n'avons pu le faire nous-mêmes dans nos recherches.

Si nous n'avons pu interroger les modifications de la motilité intestinale, des faits concordants rapportés par la littérature inclinent à lui attribuer un rôle dans le déterminisme des résultats que nous avons relatés.

Presque simultanément Tsutsulopulos [241] et Dawson [61] démontrent l'action inhibitrice de la progestérone sur les mouvements de l'intestin. Cette propriété est confirmée ultérieurement par les recherches de Ferguson [81] et de Emery [78]. Ainsi s'éclairait une constatation clinique que Seitz [221] relatait dans les termes suivants :

« Il y a des femmes qui avant l'état de grossesse n'ont jamais souffert de constipation; avec la disparition des règles la constipation s'installe et certes, souvent, avant que l'on puisse faire intervenir un accroissement notable de l'utérus et par suite avant que l'on puisse imputer la compression mécanique de l'intestin ».

En dehors de la grossesse, de nombreux auteurs avaient noté les troubles intestinaux liés à la menstruation (Krieger [152]). Il est donc vraisemblable que les hormones sexuelles provoquent une augmentation de la surface d'absorption des liquides en intervenant sur les propriétés mécaniques de la musculature lisse intestinale et par suite déterminent un accroissement de leur vitesse de pénétration.

CHAPITRE IX

RÔLE DES MINÉRALO-CORTICOIDES

I. — Perfusion avec de l'eau naturelle

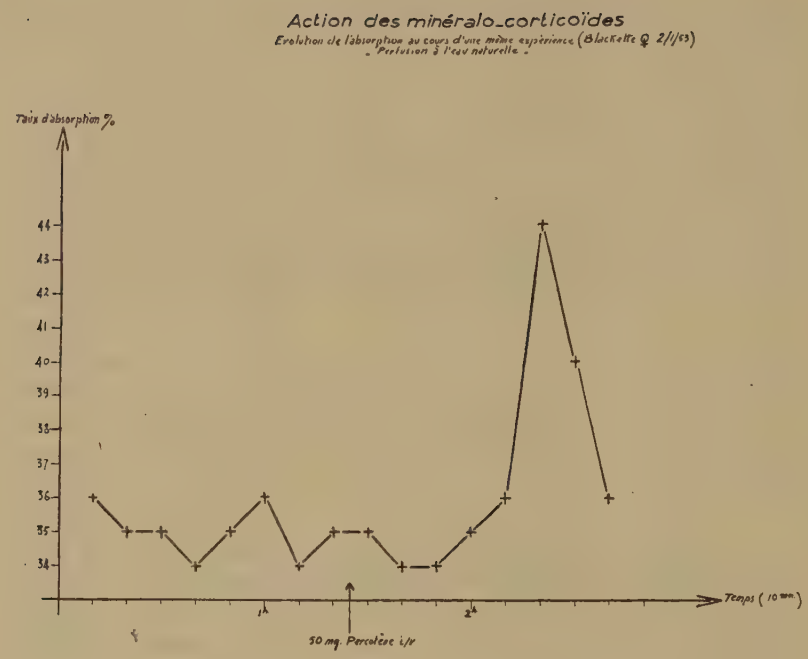
1°). Rôle de la D.O.C.A. (Percortène).

On utilise la préparation sous ses diverses formes : huileuse, hydrosoluble, cristallisée et à doses progressives.

En injections intraveineuses, les doses de 4, 25, 50 mg donnent des résultats qualitativement et quantitativement semblables qui s'actualisent environ 50 minutes après l'injection en faisant apparaître une « pointe » d'absorption à 8 % au-dessus du niveau antérieur. Puis le phénomène se dissipe et l'absorption, dans la suite de l'expérience, évolue normalement (cf. Graphique 21 : Blackette).

En injection intra-musculaire, la dose optimum paraît être de 20 mg de percortène huileux administré à raison de 5 mg par jour. Au quatrième jour, l'absorption marque une « pointe » de 4 à 6 % tandis que, simultanément, on note une polyurie et une polydipsie conformément à ce qui a été signalé par de nombreux chercheurs et notamment Kuhlman [154]. Si la concentration en ClNa dans les urines subit des variations peu marquées, par contre la diurèse passe de 1 300 cm^3 en moyenne à 2 400 cm^3. La quantité d'eau ingérée est en relation avec cette polyurie.

Une surcharge supplémentaire en percortène n'amène aucune accentuation du phénomène dans les jours suivants. Mais si le traitement est suspendu pendant 1 semaine puis repris, on assiste à un tableau d'absorption tout à fait semblable à celui qui a déjà été vu. Dans le même temps, le poids de l'animal s'accroît d'environ 1 000 g (période de 1 mois). Trois semaines après la fin du traitement l'animal a repris son poids initial (cf. Graphique 22 : Blackette et Graphique 23 : Tripette).



Graphique 22.

2°) Rôle de l'A.C.T.H.

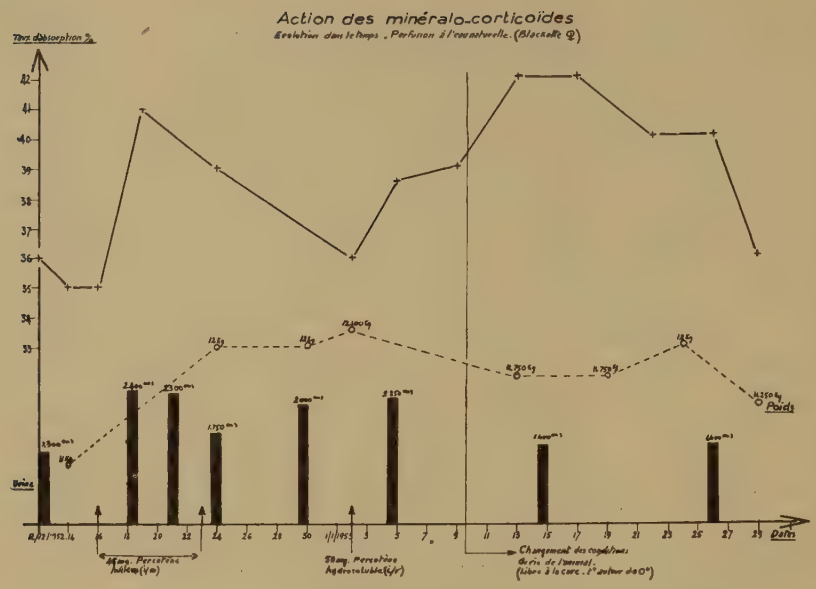
L'expérimentation répétée sur 4 animaux fut conduite au rythme de 4 injections i/m de 25 mg d'A.C.T.H. en une semaine. On ne relève aucune modification significative de l'absorption intestinale de l'eau naturelle.

II. — Perfusion avec des solutions de ClNa

1°) Rôle de la D.O.C.A. en régime normal.

Les animaux sont nourris avec la pâtée standard habituelle. Le tableau ci-dessous résume les données expérimentales recueillies sur 2 animaux, recevant tous les deux jours 30 mg par voie i/m de glucoside de D.O.C.A. (CIBA), pendant un intervalle de temps du 27/4 au 10/5/1954.

Animaux Solutions de perfusion	Vol. abs. %		(χ) : mg/cm³		URINES ClNa ⁰/₀₀ et Vol.		
	avant	après	avant	après	Avant	1re sem.	2e sem.
BLACKETTE							
ClNa 5 ⁰/₀₀ ..	36	34	2,8	2,9	moyenne de 4 mes. 9,5 ⁰/₀₀ ClNa Vol.	moyenne 6 ⁰/₀₀ ClNa	moyenne 13,5 ⁰/₀₀ ClNa
ClNa 8 ⁰/₀₀ ..	24	24	6,6	6,8	1 300 cm³	2 400 cm³	1 400 cm³
TRIPETTE							
ClNa 5 ⁰/₀₀ ..	24	24	2,3	2,1	non relevées		
ClNa 8 ⁰/₀₀ ..	18	16	7	6,6			



Graphique 23.

Conclusion : Les résultats ne font apparaître aucune modification significative sauf en ce qui concerne les concentrations d'urine en ClNa et leur volume. On retrouve, après une semaine de traitement, la polyurie déjà signalée avec abaissement correspondant du taux de ClNa, puis, au cours de la deuxième semaine une brutale expulsion du sel tandis que la diurèse reprend en volume les valeurs normales.

2°) Rôle de la D.O.C.A. en régime déchloruré.

Compte tenu de l'interdépendance étroite existant entre le chlorure de sodium et les hormones cortico-minérales, nous avons pensé que le régime alimentaire avait pu influencer les résultats précédents. Nous avons donc soumis, dans une deuxième série expérimentale, nos animaux à un jeûne chloruré strict, pendant 3 semaines. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

On constate que, à l'exception d'un animal perfusé avec ClNa à 5 $^0/_{00}$, l'ensemble des résultats ne fait apparaître aucune modification statistiquement significative des volumes absorbés mais le fait nouveau et apparent à tous les modes est constitué par l'*augmentation* du coefficient d'absorption du ClNa (χ) et la *diminution progressive* de son excrétion rénale.

Animaux Solution perfusion	Volume absorbé %		(χ) ClNa mg/cm³		URINES (ClNa °/₀₀)
	Avant	Après	Avant	Après	
BLACKETTE					
ClNa 5 °/₀₀ ..	36	30	2,7	3,2	3,74; 2,45 2,10; 2,10
ClNa 8 °/₀₀ ..	24	24	6,6	7,2	1,4; 1,4
TRIPETTE					
ClNa 5 °/₀₀ ..	24	26	2,3	3,3	non relevées
ClNa 8 °/₀₀ ..	18	18	7	7,2	

Sur ces nouvelles bases de références nous avons alors repris le traitement par la D.O.C.A. Le tableau suivant résume l'ensemble des résultats. L'expérimentation s'est étalée entre le 24/5 et le 4/6/1954. Les animaux soumis au régime déchloruré strict reçoivent 30 mg de percortène i/m tous les 2 jours.

Animaux Solution perfusion	Volume absorbé %		(χ) ClNa mg/cm³		URINES (ClNa °/₀₀)
	Avant	Après	Avant	Après	
BLACKETTE					
ClNa 5 °/₀₀ ..	30	36	3,2	3,3	1,05; 0,7
ClNa 8 °/₀₀ ..	24	23	7,2	7	1,4; 0,7
TRIPETTE					
ClNa 5 °/₀₀ ..	26	30	3,3	3,5	non relevées
ClNa 8 °/₀₀ ..	18	20	7,2	7,3	

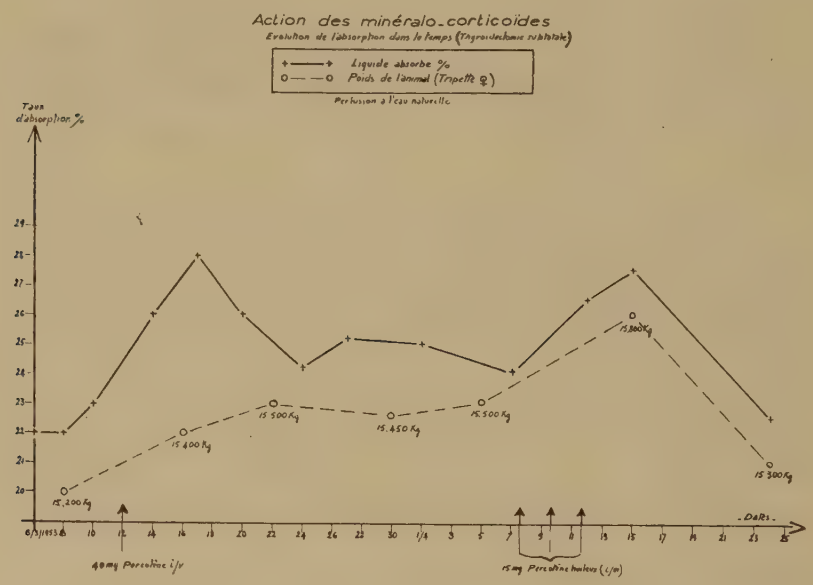
On retiendra :

— l'accroissement de l'absorption de la solution à 5 ‰;

— l'accentuation de la variation déjà notée du coefficient d'absorption de ClNa ainsi que la réduction de son excrétion rénale.

3°) Retour aux conditions normales.

La cessation de tout traitement et le retour aux conditions alimentaires normales ramènent les diverses caractéristiques à leur niveau initial après une période oscillante de 2 semaines (cf. Graphique 24).



Graphique 24.

III. — Interprétation - Discussion

Les résultats précédents posent un double problème :

— les hormones surrénales peuvent-elles avoir d'autres effecteurs que le néphron ?

— et si la réponse est positive, comment expliquer la dissociation des effets de l'A.C.T.H. et de la D.O.C.A. ?

La première question, sous son apparente simplicité pose un problème de biologie générale, maintes fois évoqué, notamment en endocrinologie où la multiplicité des actions réciproques et des réactions en chaîne sont une manifestation banale.

Des observations antérieures avaient déjà mis en évidence les conséquences de la surrénalectomie sur certaines fonctions d'absorption intestinale. Parmi les travaux publiés : Cori [52] et Althausen [6-7] utilisant le rat comme matériel expérimental mettent en évidence une réduction considérable du taux d'absorption du glucose deux semaines après l'ablation des surrénales. Opérant sur des chiens pourvus d'une fistule de T.V. en expérimentation chronique, Dennis et Wood [67] montrent que l'absorption des électrodytes étudiés (ClNa, KCl, SO_4, Mg) est retardée mais les ions Na et K se comportent différemment puisque ce dernier subit un retard d'absorption à peine marqué. Le traitement des animaux par la Cortine (Wilson's Adrénal Cortex Extract) rétablissant la situation antérieure, les auteurs précités en tirent argument pour établir un parallèle fonctionnel entre le rein et l'intestin quant à l'action du cortex surrénal. D'autres expériences conduites sur le rat ont donné des résultats comparables (Clark [40] ; Stein et Wertheimer [229]). Plus récentes, les recherches de Cordier et al. montrent que les doses faibles (0,5 mg) ou moyennes (2,5 mg) de Percortène chez le rat accélèrent nettement l'absorption intestinale du glucose [47].

Mais le trouble majeur est constitué par la nouvelle distribution de l'eau et des sels dans les divers compartiments liquidiens de l'organisme, à la suite du déséquilibre osmotique produit entre les secteurs inter et extracellulaires par la fuite rénale de Na^+ et la rétention de K^+.

Que cette déplétion ait son *primum movens* dans un trouble fonctionnel du néphron, suivant l'hypothèse de Gaunt, Birnie et Eversole [91], ou dans une modification générale de la perméabilité cellulaire au Na^+, ainsi que le pensent Swingle [235] et Hays [120], il parait logique d'établir un lien de cause à effet entre cette perturbation électrolytique du milieu intérieur et les perturbations de l'absorption à la frontière intestinale de ce milieu intérieur.

S'il en est ainsi pour l'animal surrénalectomisé, le même lien logique subsiste-t-il si l'on considère l'animal normal soumis à l'action pharmacodynamique des minéralocorticoïdes ?

Le fait le plus marquant et signalé d'une manière répétée à la suite d'un surdosage en D.O.C.A. sur l'animal normal est un syndrome de polyurie, de polydipsie rappelant superficiellement

le diabète insipide (Kulhman et al. [154], Ragan [205], Mulinos [188], Ferrebee [82], Moehlig [172]). Mais ce pseudo-diabète ne cède pas à un traitement convenable par l'A.D.H. Le caractère osmotique de ce diabète est d'ailleurs souligné par les modifications des constantes hématologiques telles que les indique Thorn : diminution de l'hématocrite (de 45 à 41,7 %), augmentation de la natrémie.

On peut concevoir l'enchaînement des réactions suivant le schéma exposé par De Gennes et Bricaire [90] : le phénomène primaire étant constitué par la rétention des ions Cl et Na. La tendance hypertonique consécutive des L.E.C. est équilibrée momentanément par une déshydratation cellulaire qui déclenche en retour une polydipsie compensatrice. L'inflation extracellulaire résultante amène la polyurie.

Si les résultats obtenus dans nos expériences avec l'*eau naturelle* comme liquide de perfusion s'inscrivent dans un ensemble cohérent : la « soif tissulaire » s'accompagnant d'une vitesse de pénétration accrue d'*eau*, il paraît plus difficile d'interpréter ceux qui ont suivi la perfusion intestinale avec des solutions de ClNa à 5 et 8 ‰ où la recherche d'une perturbation a conduit à utiliser des doses beaucoup plus élevées de D.O.C.A. (300 mg en 2 semaines contre 45 mg en 1 semaine fractionnés par doses de 5 mg). En fait l'action de ce corticoïde est bien loin de se reproduire dans tous les cas identiques à elle-même. Outre les variations individuelles, dans le temps, des animaux expérimentaux, le mode d'administration de l'hormone a un rôle non négligeable sur son efficacité. C'est ainsi que Harrop et Thorn [117] ont constaté que des doses répétées étaient plus efficaces que la même quantité injectée en une seule fois. La différence des techniques expérimentales pourrait donc offrir une issue explicative à la disparité de nos résultats.

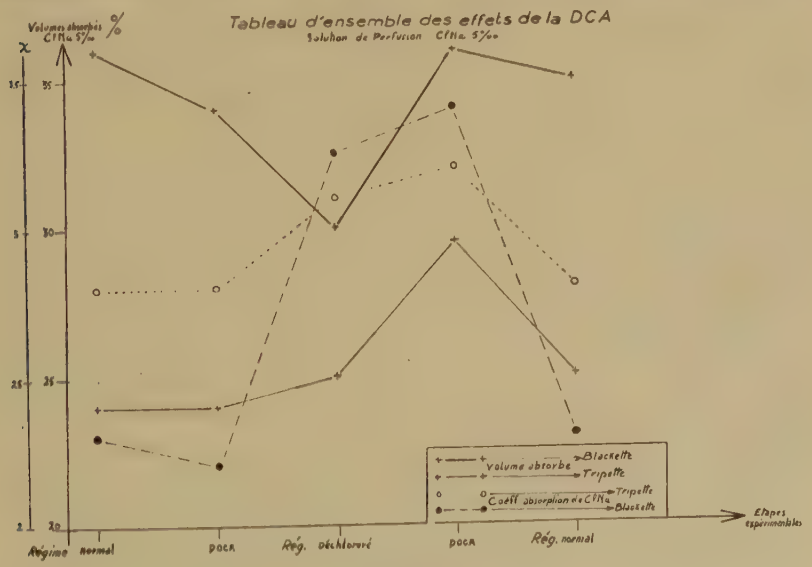
Mais, c'est incontestablement le régime alimentaire et notamment l'apport en Na^+ et K^+ qui, combinant son action avec ceux de l'hormone renforce ou inhibe ses effets. Ces rapports de dépendance entre la D.O.C.A. et ClNa, en particulier, sont bien mis en lumière par le fait que chez le chien surrénalectomisé, une diminution de moitié de la ration quotidienne de ClNa exige, pour le maintien de la vie, une quantité quintuplée de D.O.C.A. (Cleghorn [41]). Et, dans un régime bien équilibré « tout se passe comme si le sujet normal n'utilisait pas une hormone dont il n'a aucun besoin » (Albeaux-Fernet et al. *). Il est vrai qu'une autre différence dans la technique des deux séries expérimentales avait été

(*) Année Endocrinol., 1955.

volontairement introduite puisque les solutions de ClNa à 5 et 8 ‰ avaient été substituées à l'eau naturelle. Mais nous avons provisoirement négligé ce facteur pour étudier systématiquement le rôle du ClNa alimentaire dans la réponse de l'organisme normal aux injections de D.O.C.A. (Donnet et Garnier [71]).

La phase intermédiaire qui devait nous conduire à cette étape expérimentale s'est avérée pleine d'enseignements. Soumis à des variations physiologiques et non plus à des agressions pharmacodynamiques, les animaux privés de sel pendant une longue période (3 semaines) accroissent leur coefficient d'absorption de ClNa de 20 à 40 % manifestant une « soif » intestinale élective pour les électrolytes et non pour l'eau. Le jeu des forces osmotiques devrait apparemment intervenir dans le sens inverse puisque la pression efficace du plasma tend à diminuer. En fait un processus nouveau intervient dont nous connaissons maintenant le premier terme : la zône glomérulée du cortex surrénal entre en hyperfonctionnement et libère l'hormone minérale identifiée, *in vivo* dans le sang veineux surrénalien du chien, en 1952 par Simpson, Tait et Bush [226] : l'Aldostérone.

Les modifications physiologiques ou physico-chimiques induites par cette hormone sont bien loin d'être éclaircies mais il ne fait aucun doute que simultanément à sa sécrétion les ions Na^+ sont retenus dans les espaces extracellulaires. Confirmant cette interprétation, Luetscher [167] a mis en évidence d'importantes



Graphique 25.

quantités d'aldostérone dans les urines d'enfants ou d'adultes normaux soumis à un jeûne sodique de l'ordre de 15 mEq. Dans ces conditions, l'intervention de la D.O.C.A. s'explicite surtout par un accroissement du taux d'absorption de l'eau et une rétention du ClNa au niveau du néphron ainsi que le font apparaître les concentrations de ClNa dans les urines.

Hays H. W. [120] avait déjà montré que les symptômes de l'insuffisance surrénale peuvent être obtenus expérimentalement en soumettant les animaux à une déplétion en ClNa (technique de la voie intrapéritonéale de Darrow et Yannet [60]. Notre propre travail tendrait à montrer que la D.O.C.A. a une action positive dans cet « Addison fruste » et artificiel.

En conclusion nous croyons avoir montré que les effets classiques de la D.O.C.A. sur l'individu normal avaient aussi une composante intestinale et que cette composante ne se révélait pleinement que sur l'animal soumis à un régime déchloruré strict. Par référence à d'autres travaux (Luetscher) il nous paraît raisonnable d'attribuer le même pouvoir à l'hormone minérale endogène : l'aldostérone, dans les conditions physiologiques de sa sécrétion.

*
* *

Les récents progrès concernant nos connaissances sur les interrelations hypophyso-surrénales permettent d'interpréter les résultats négatifs obtenus avec l'A.C.T.H.

Un premier fait signalé à la fois par Deane et al. [62] puis par Gaarenstrom et al. [88] appelait l'attention sur l'atrophie partielle des surrénales consécutive à l'hypophysectomie. Il était logique d'attribuer à la partie résiduelle le maintien de l'équilibre des électrolytes et la survie des animaux opérés.

L'examen histologique corrobora cette opinion en révélant que la seule *zône glomérulée*, siège de la synthèse des minéralocorticoides, n'était affectée par *aucune dégénérescence*. La confirmation biochimique de cette observation fut donnée par Luetscher [167] qui ne trouva aucune augmentation de la sécrétion d'aldostérone sur le sujet normal traité par l'A.C.T.H.

Ainsi apparaissait l'indépendance de la sécrétion des hormones minérales vis-à-vis de l'antéhypophyse et de sa stimuline surrénale. Nos résultats soulignent cette indépendance fonctionnelle.

En conclusion, la régulation du métabolisme des sels et de l'eau par le cortex surrénal paraît s'opérer à plusieurs niveaux. S'il est prouvé que cette régulation s'effectue principalement au niveau du néphron et au niveau des tissus, nos arguments tendent à montrer qu'une régulation intestinale est également possible.

CHAPITRE X

ASPECT INTESTINAL DE LA THERMORÉGULATION

La thermorégulation physique étant par excellence la fonction qui se consomme au moyen de déplacements liquidiens, la question d'une incidence intestinale de cette fonction devait tout naturellement attirer notre attention.

I. — Données expérimentales

Pour vérifier notre hypothèse de travail nous avons utilisé deux de nos animaux les mieux conditionnés. L'un étant normal et l'autre ayant subi une thyroïdectomie subtotale un an et demi auparavant. La technique expérimentale très simple a consisté à comparer les caractéristiques normales de l'absorption intestinale avec celles résultant soit d'un effort musculaire intense et suffisamment prolongé pour entraîner une polypnée durable (course, sauts pendant une demi-heure), soit d'une exposition soutenue aux rayonnements calorifiques de radiateurs électriques dans une enceinte close. Dans ce dernier cas on a relevé la température rectale : 35 minutes après le début du réchauffement, elle s'élevait à 39 degrés et se maintenait à ce niveau pendant le cours de l'expérimentation.

Les résultats synthétisés dans le tableau suivant ne montrent, dans l'ensemble, que des modifications discrètes. Celles-ci ne prennent un sens, statistiquement significatif, que chez l'animal éthyroïdé (le graphique 25 ci-joint les illustre).

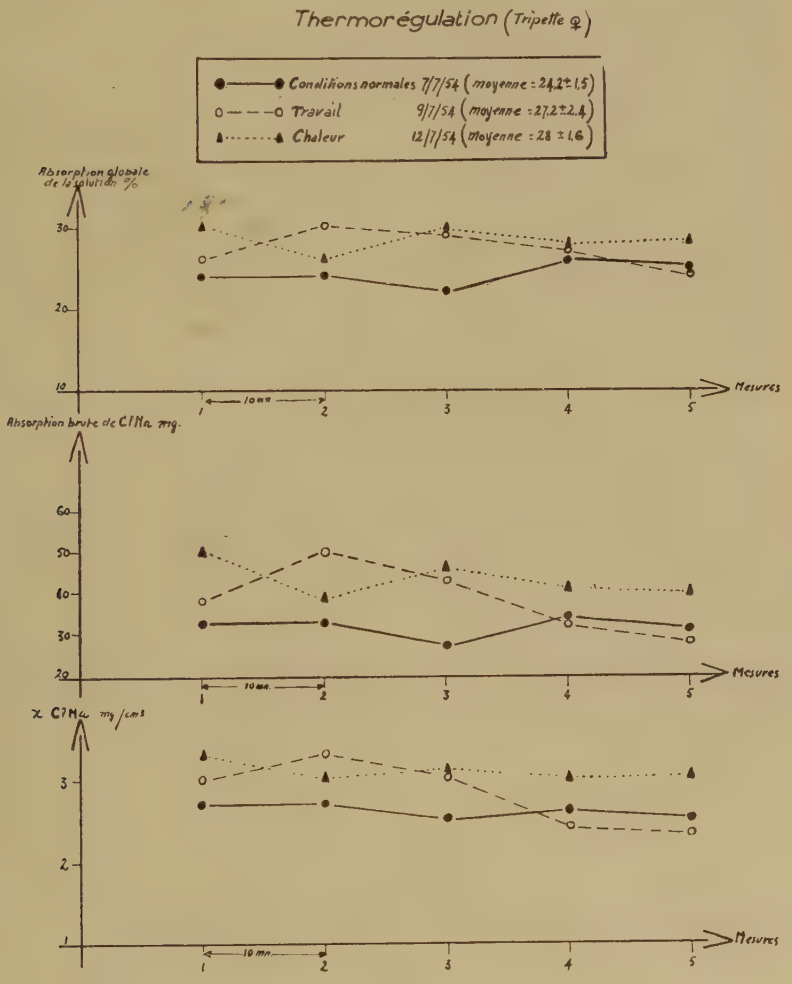
On constate que la régulation s'opère à la fois sur les volumes et le coefficient d'absorption :

Animaux	Volume absorbé %		(χ) mg/cm^3 ClNa		Conclusions
	Etat normal	Etat expér.	Normal	Expérim.	
Normal (Blackette)	$32 \pm 1,5$	31	$3 \pm 0,2$	2,8	Inchangé
Ethyroïdé (Tripette)	$24 \pm 1,5$	$28 \pm 1,6$	2,6	3,2	Accroissement

— les volumes passent de $24 \pm 1,5$ en moyenne à $27 \pm 2,4$ lors de l'épreuve de travail et à $28 \pm 1,6$ lors de l'épreuve de réchauffement;

— le coefficient d'absorption du ClNa suit une évolution parallèle et passe de $2,6 \pm 0,2$ à 3,2.

En résumé, si les mécanismes de thermorégulation paraissent avoir une composante intestinale discrète chez l'animal en état d'hypofonctionnement thyroïdien, ils ne paraissent pas affecter la barrière intestinale de l'animal normal.



Graphique 26.

II. — Interprétation, discussion

Le déterminisme d'un tel phénomène est-il d'ordre nerveux ou humoral ou bien résulte-t-il de la mise en œuvre des deux mécanismes à la fois ? Sur le plan de la simple logique les travaux de Bonvallet et Dell [20] devraient apporter une réponse pertinente à la question posée. Ces auteurs ont en effet montré que « lorsqu'un animal passe de la température de neutralité thermique à une température extérieure plus élevée, il réduit immédiatement ses excrétions d'eau rénales du fait d'une décharge post-hypophysaire, et ceci avant qu'il n'ait pu perdre de l'eau de façon appréciable par ses mécanismes de thermolyse. »

Il semblerait donc qu'on pût interpréter les accroissements notés chez l'animal éthyroïdé comme la conséquence directe d'une mise en circulation d'un contingent supplémentaire d'A.D.H. opérant simultanément et synergiquement au niveau du segment distal du néphron comme au niveau de l'épithélium intestinal. Si l'on veut bien se reporter au chapitre concernant les rapports de l'Hypophyse et de l'intestin on remarquera, en effet, le parallélisme étroit existant entre les 2 séries expérimentales excepté en ce qui concerne l'animal normal. Et cette seule différence ne permet pas de conclure que l'antécédent immédiat et inconditionnel du phénomène observé est la libération d'A.D.H.

Bien qu'une réponse exhaustive soit hors de la possibilité de nos investigations actuelles il semble que la thyroïde doive être impliquée par l'intermédiaire de l'axe thyro-hypophysaire dans les faits observés, et, à un niveau supérieur d'intégration neuro-humorale, l'hypothalamus lui-même interviendrait conformément aux données classiques de Ranson et Magoun [206] puis Blair et Keller [15]. Mais, quoi qu'il en soit de la mise en œuvre de la thermorégulation physique, nos résultats, très sporadiques, il est vrai, s'accordent avec notre hypothèse d'un fonctionnement synergique du rein et de l'intestin dans la série des réactions consécutives à la perturbation de l'équilibre hydrominéral.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Si nous reprenons dans un tableau d'ensemble les conclusions partielles avancées à la fin de chacun des chapitres précédents nous constatons leur concordance : du point de vue des critères étudiés, l'épithélium intestinal et le néphron se comportent d'une manière synergique tendant :

— soit à admettre et retenir une quantité plus grande d'eau et d'électrolyte,

— soit à en différer l'absorption et simultanément, à en libérer le milieu intérieur.

Pour alléger la présentation de cette synopsis (cf. page 00) nous n'avons consigné que les principaux résultats :

les signes : — désignent une diminution de l'absorption sur le versant intestinal et une diminution de la réabsorption sur le versant rénal;
les signes : + désignent le phénomène inverse;
les signes : = désignent la stabilité des caractéristiques.

Cette similitude fonctionnelle du rein et de l'intestin a été suggérée par un certain nombre d'auteurs à la suite de travaux conduits avec une technique et des objectifs différents des nôtres. Les faits les plus marquants ont été apportés récemment par Althausen [8] établissant que la phlorizine diminue l'absorption du glucose au niveau de l'intestin et, simultanément, sa résorption au niveau du néphron. L'hypothèse d'une action hormonale concomitante sur les deux frontières du milieu intérieur a été formulée par Dennis et Wood [67] puis par Berger et al. (*) à propos des minéralo-corticoïdes et par Joseph et al. (**) relativement à l'A.D.H.

Le tableau ci-joint montre que, dans des conditions expérimentales rigoureusement comparables, cette similitude fonction-

(*) Berger E.Y., Quinn G.P. et Homer M.A., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, 1951, *76*, 601.
(**) Joseph et al., *Endocrinology*, 1944, *35*, 338.

nelle s'étend à des facteurs de perturbation aussi divers que les troubles endocriniens et les phénomènes digestifs.

Le fait que les caractéristiques de la résorption intestinale puissent être modifiées pose le problème de la régulation de cette résorption en dehors des situations pathologiques. Pour Verzar [250] les mécanismes de régulation interviennent dans l'ingestion des aliments, dans les phénomènes d'excrétion mais jamais dans les phénomènes d'absorption. Adolph et Northop [2] partagent le même point de vue après leurs expériences sur les rats soumis à une surcharge hydrique.

Par contre, l'existence d'une adaptation physiologique de la résorption intestinale ressort des travaux de Heller et Smirk [125] montrant que l'absorption de l'eau procède beaucoup plus lentement chez les animaux qui ont libre accès à la boisson que chez ceux qui en ont été privés depuis la veille. Cette adaptation est de même impliquée dans l'observation classique de Cannon [33] suivant laquelle les aliments de diverses natures progressent à des vitesses différentes dans l'intestin mais n'en sont pas moins l'objet d'une absorption complète avant que le contenu intestinal ait atteint la partie terminale de l'iléon.

Sur ce point, notre travail souligne que certaines glandes endocrines participent à la régulation des phénomènes d'absorption de l'eau et des sels contrairement à l'opinion restrictive soutenue par Althausen et d'après laquelle seules les hormones exerçant un contrôle sur les systèmes enzymatiques oxydants pourraient régler l'absorption des substances entrant dans un processus de phosphorylation.

Quant au déterminisme des faits relatés, il paraît ressortir à plusieurs mécanismes mis en œuvre simultanément par le message humoral. Au nombre de ces mécanismes nous mettrons l'accent sur :

— les modifications de la motilité intestinale s'exprimant soit par une augmentation du tonus et une accélération du péristaltisme soit par une inhibition de l'activité de segmentation ;

— les modifications de la circulation périphérique et des caractéristiques du sang circulant, puis, à la suite de ces variations tangibles,

— des variations dont la définition et la mesure sont encore l'objet de controverses : « la perméabilité cellulaire ».

Si nous avons étudié le premier mécanisme invoqué et établi, par exemple, des liens de causalité entre l'augmentation de la surface absorbante et l'accélération de la résorption, nos possi-

Facteurs de perturbation	Versant intestinal		Milieu intérieur		Versant rénal		Remarques et références
	Solution	ClNa	Hématocrite	Pression osmo	Eau	ClNa	
1. Solution de perfusion à diverses concentrations	Maximum pour ClNa 5 ‰	Proport. à conc.	non étudié		Réponse diurétique (1re heure) plus marquée avec solution à 5 ‰.		Banc d'essai de la méthode Hays [120]
2. Digestion :							
— Perf. eau naturelle							
· phase précoce	+ 11 %		légère hémodilution		Réponse diurétique différée		
· phase tardive	+ 30 %		(stock. dans compart. interstitiel)		d'environ 30 minutes.		
— Perf. avec sol. ClNa :							
· ClNa 5 ‰	+ 17 %	=					
· ClNa 8 ‰	+ 13 %						
3. Hypophyse :							
— Inj. extr. P.H.	+ 10 %	+ 10 %	— 3 %	=	+	natrodiurèse controversée	Inversion du phénomène sur animaux narcosés.
— Ablation	— 7 %	+ 40 %	— 5 %	— 40 mos M	Polyurie (5 f. norm.)		Similitude fonctionnelle pour l'eau.
4. Thyroïde :							
— Inj. extr.	Variable	— 40 %	— 5 %	=	—	—	
— Ablation	— 6 %		non étudié		(Pour injections isolées)		Relations complexes.
— Antithyroïdiens	— 8 %	— 18 %	+ 10 %	=	action diurétique des extraits		
5. Gonades ♀ :							
— Inject. synergon	+ 6 %	légère augm.	+ 9 %	=	+	+	
— Gestation	+ 10 %		— 6 %	=	(Thorn et Harrop [238])		Similitude fonctionnelle rein-intestin.
6. Cortex surrénal :							
— Rég. norm. + DOCA	..... aucune modification				Polyurie (urine très diluée)		
— Rég. déchloruré seul	=	+ 20 %					
— Rég. déchl. + DOCA	+ 5 %	légère augm.	non étudié			+	Similitude fonctionnelle.
7. Thermorégulation							
(animal éthyroïdé)	+ 4 %	+ 20 %	non étudié		+	+	
					(Bonvallet et Dell [20])		Similitude fonctionnelle.

bilités de recherches ne nous ont pas permis d'interroger les autres composantes citées. Mais les expériences de Prescott et Zeuthen [200] sur les œufs de grenouille montrent d'importantes variations de la perméabilité de filtration (P_f) consécutive à la ponte ovarienne; de même les travaux de Koefoed-Johnsen et Ussing [140] révèlent que la pituitine affecte fortement P_f et que par suite cette hormone détermine l'élargissement de certains pores.

Quant au rôle de la circulation périphérique, s'il n'est pas contestable, il paraît inutile d'invoquer la libération d'un médiateur commun (acéthylcholine-like), ainsi que le suppose Mc Grath E. J. [176] comme conséquence de l'intervention des diverses hormones utilisées; libération qui est d'ailleurs réfutées par l'expérimentation de Kaiser [142].

Mais en marge de ces mécanismes qui paraissent soutenir des rapports directs avec les phénomènes exposés, nous pensons, ainsi que nous l'avons souligné dans le premier chapitre, que d'autres facteurs physico-chimiques doivent être impliqués qui sont mis en œuvre secondairement et concourent, en se combinant aux précédents, à modeler la physionomie propre du phénomène dans une circonstance déterminée.

Quoi qu'il en soit des processus impliqués, la similitude globale des effets des hormones A.D.H., thyroïdiennes, corticosurrénales, et sexuelles femelles pose tout naturellement la question de leurs interrelations.

On a accrédité pendant longtemps l'image d'une antéhypophyse jouant le rôle de chef d'orchestre endocrinien. La recherche contemporaine a singulièrement dévalorisé cette métaphore qui est bien loin d'exprimer toute la réalité physiologique. En fait il s'agit comme l'indique avec humour Parkes A. S. [196] d'un singulier chef d'orchestre réduit au rôle d'une marionnette dont les ficelles sont tirées, et quelquefois simultanément, par les divers membres de l'orchestre et aussi par les spectateurs. Cette expression imagée traduit une préoccupation dominante de certains chercheurs : « décentralisation de l'investigation ».

Si l'idée qu'une fonction déterminée se consomme dans un organe précis est séduisante pour l'esprit et méthodologiquement nécessaire, il reste que dans le domaine de l'endocrinologie, en particulier, la conception statique d'hormones distinctes agissant isolément sur des effecteurs spécifiques cède la place à une conception dialectique d'hormones distinctes pouvant agir simultanément sur des effecteurs différents.

*
* *

Ainsi, à l'aide d'une méthode simple appliquée sur l'animal éveillé et parfaitement conditionné, nous croyons avoir montré, dans le cas très particulier de l'absorption de l'eau et des sels qu'à la longue série des variables physico-chimiques déjà impliquées dans la régulation du phénomène, il convenait d'ajouter celles des hormones qui interviennent d'une manière plus générale dans l'équilibre hydro-minéral.

La série des réactions qui relient l'excès ou la carence de ces hormones aux effecteurs participant aux phénomènes de résorption intestinale pose implicitement le problème de la « perméabilité » cellulaire et ce n'est que dans la mesure où cette question s'éclairera davantage que nous comprendrons mieux le phénomène étudié.

Mais, s'il reste à déterminer tous les modes possibles de cette action, nous pensons avoir établi que celle-ci s'exerçait d'une manière *coordonnée, simultanément* sur le versant intestinal et sur le versant rénal, par un mécanisme probablement semblable, pour maintenir la constance du milieu intérieur.

Résumé

Sur le chien éveillé et parfaitement conditionné, la perfusion de diverses solutions de ClNa à *débit constant* dans une anse de Thiry-Vella est utilisée pour déterminer comparativement l'évolution du taux d'absorption *global* de la solution et du ClNa au cours de diverses perturbations. On suit parallèlement les modifications de certains paramètres du milieu intérieur (densités du sang total, du plasma; hématocrite, protéine totales, pression osmotique) ainsi que les variations de la diurèse.

— Lorsqu'on utilise des solutions de perfusion à diverses concentrations, celles qui contiennent 5 ‰ de ClNa pénètrent plus rapidement que les autres dans le milieu intérieur.

— Au cours de la digestion, le taux d'absorption de la solution s'accroît d'une manière très marquée (de 11 à 17 % suivant les solutions utilisées). Dans le même temps le coefficient d'absorption de ClNa demeure inchangé.

— Les injections d'extraits post-hypophysaires sont accompagnés d'un accroissement parallèle du taux d'absorption de la solution et du ClNa (+ 10 %). Dans le même temps, l'hématocrite révèle une hémodilution.

La section du tractus supra-optico-hypophysaire détermine le phénomène inverse du précédent quant à la solution (diminution de 7 % du taux d'absorption) cependant que le ClNa est absorbé en proportion plus élevée (+ 40 %) et que l'hémodilution s'accentue.

— L'injection de thyroxine produit des modifications variables du taux d'absorption de la solution mais une diminution accentuée (— 40 %) de la résorption du ClNa. Simultanément on note une hémodilution.

L'ablation de la glande thyroïde ou le traitement par des antithyroïdiens de synthèse provoquent une diminution stable de 6 à 8 % du taux d'absorption de la solution, une importante diminution de l'absorption du ClNa (— 18 %) et une hémoconcentration marquée (+ 10 %).

— L'injection d'hormones sexuelles femelles s'accompagne d'une augmentation du taux d'absorption de la solution de perfusion et d'une hémoconcentration (+ 9 %).

La gestation produit des modifications semblables aux précédentes mais plus marquées sauf en ce qui concerne le milieu intérieur où se révèle une hémodilution (— 6 %).

— L'injection de minéralo-corticoïdes (D.O.C.A.) sur l'animal soumis à un *régime* alimentaire *normal* ne fait apparaître aucune modification des paramètres étudiés; en *régime déchloruré,* par contre, l'injection de D.O.C.A. fait apparaître une augmentation du taux d'absorption de la solution (+ 5 %) et du ClNa.

— Au cours des phénomènes de thermorégulation physique, le taux d'absorption de la solution et du ClNa augmente d'une manière significative sur l'animal éthyroïdé seulement.

L'ensemble de ces faits nous a conduit à attribuer aux hormones impliquées dans les mouvements de l'eau et des sels une action *coordonnée* et *simultanée* sur le triptyque constitué par les versants intestinal et rénal ainsi que le milieu intérieur toutes les fois qu'un déplacement de l'équilibre entraînait leur libération.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Abderhalden. — Vitamine, Hormone, Fermente. Basel, 1946.

[2] Adolph E. F. & Northop J. P. — Absorption of water and chloride (Rat). *Am. J. Physiol.*, 1952, *168*, 311-319.

[3] Aird R. B. — Experimental exophthalmos and associated myopathy induced by the thyrotropic extract. *Arch. Ophtalmol. Chicago*, 1940, *24*, 1167-1178.

[4] Allen E. & Doisy E. A. — Sex and internal secretions. Williams & Wilkins, Baltimore, 1939.

[5] Althausen T. L. & Stockholm M. — Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract. *Am. J. Physiol.*, 1938, *123*, 577-588.

[6] Althausen T. L., Anderson E. & Stockholm M. — Effect of adrenalectomy and of NaCl on intestinal absorption of dextrose. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, *40*, 342-344.

[7] Althausen T. L., Stockholh M. & Anderson E. — Endocrine factors in intestinal absorption. *Am. J. Physiol.*, 1939, *126*, 420.

[8] Althausen T. L. — Hormonal and vitamin factors in intestinal absorption. *Gastroenterology*, 1949, *12*, 467-480.

[9] Arnold O. — Uber die wirkung des synthetischen brunststoffes diäthylstilböstrol auf das knochenmark und Blut des Hundes. *Klin. Wchsch*, 1939, *18*, 891-892.

[10] Aschkenasy A. — Maladies des globules rouges et désordres endocriniens. Doin éd., 1952.

[11] Baldes E. J. & Smirk F. H. — The effect of water drinking, mineral starvation and salt administration on the total osmotic pressure of the blood in man, chiefly in relation to the problems of water absorption and water diuresis. *J. Physiol.*, 1934, *82*, 62-74.

[12] Barcroft J. & Robinson C. S. — Study of some factors influencing intestinal movements. *J. Physiol.*, 1929, *67*, 211-220.

[13] Beach F. A. — Hormones and behavior. Paul H. Hocher, New-York, 1948.

[14] Biebl M. — Graphische Darstellung der Darmbewegungen an der in einem Hautschlauch exventerierten Darmschlinge. *Klin. Wochenschr.*, 1930, *9*, 1674-1675.

[15] Blair J. R. & Keller A. D. — Complete and permanent elimination of the hypothalamic thermogenic mechanism without affecting the adequacy of the heat loss mechanism. *J. Neuropath. & Exp. Neurol.*, 1946, *5*, 240-256.

[16] Blickenstaff D. D., Bachman D. M., Steinberg M. E. & Youmans W. B. — Intestinal absorption of sodium chloride solutions as influenced by intraluminal pressure and concentration. *Am. J. Physiol.*, 1952, *168*, 303-310.

[17] Blickenstaff D. D. & Lewis L. J. — Effect of Atropine on intestinal absorption of water and chloride. *Am. J. Physiol.*, 1952, *170*, 17-23.

[18] Blickenstaff D. D. — Increase in intestinal absorption of water from isosmotic saline following pitressin administration. *Am. J. Physiol.*, 1954, *179*, 471-472.

[19] Blumgart H. L., Gargills L. & Gilligan D. R. — Studies on velocity of blood flow; circulation response to thyroxicosis. *J. Clin. Investigations*, 1930, *9*, 69-89.

[20] Bonvallet M. & Dell P., Stutinsky F. S. & Beauvallet M. — Rôle du système supra-optico-hypophysaire dans le contrôle du métabolisme de l'eau au cours des réactions de régulation thermique. *C.R. Soc. Biol. Fr.*, 1948, *1/2*, 937-941.

[21] Borchardt W. — Studien über die Einwirkung der Zirkulation und des extramuralen autonomen Nervensystems auf die Dünndarmresorption; nach Versuchen an Hunden mit Vellafisteln. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1928, *219*, 213-226.

[22] Bourne G. — The effect of progesterone on the survival of adrenalectomized rats. *J. Physiol.*, 1939, *95*, 12P-13P.

[23] Boyd E. N. & Dingwall M. — The effect of pituitary (posterior lobe) extract on the body water of fish and reptils. *J. Physiol.*, 1939, *95*, 501-507.

[24] Brück E. — Das Muskelsystem der Schleimhaut des Magens und Darmkanals. *Sitzungst. d. K. Akad. d. Wissensch.*, Vienna 1851, 7, 286-294.

[25] Brunn F. — Beitrag zur Kenntnis der Wirkung von Hypophysenextrakten auf den Wasserhaushalt des Frosches. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1921, *25*, 170-175.

[26] Bucher G. R., Anderson C. E. & Robinson C. S. — Chemical changes produced in isotonic solutions of sodium sulfate and sodium chloride by the small intestine of the dog. *Am. J. Physiol.*, 1950, *163*, 1-13.

[27] Buschke Fr. — Experimentelle Beiträge zum Wirkungsmechanisms des Hypophysins auf den Wasser und Chloridwechsel. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1928, *136*, 43-71.

[28] Cachera R. & Barbier P. — Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement hormonal. *Paris Méd.*, 1941, *121*, 66-73.

[29] Cachera R. — Les œdèmes d'origine hormonale. *Sem. Hôp., Paris*, 1947, *23*, 2469-2482.

[30] Cachera R., Lamotte M., Darnis F. & Raynaud J. — Le volume des liquides extra-cellulaires dans l'hyperthyroïdie. *Sem. Hôp., Paris*, 1949, *25*, 1659-1672.

[31] Cachera R. & Lamotte M. — Etude pathogénique des perturbations de l'équilibre hydrique dans l'hyperthyroïdie. *Sem. Hôp., Paris*, 1949, *25*, 1672-1681.

[32] Cahane M. — Der Einfluss einer Schilddrüsen - oder Thyroxinbehandlung auf dem Chlorgehalt des Muskels. *Bul. soc. Chim. Biol.*, 1936, *18*, 424-427.

[33] Cannon W. B. — The passage of different foodstuffs from the stomach and through the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1904, *12*, 387.

[34] Cannon W. B. & Murphy F. T. — Physiologic observations on experimentally Produced ileus. *J.A.M.A.*, 1907, *49*, 840.

[35] Carlson H. A. — Effect of posterior pituitary lobe extracts on experimentally Produced ileus. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1930, *27*, 777-779.

[36] Carnot P. & Arnet P. — Sur l'absorption des solutions salines par l'intestin. *C.R. Soc. Biol.*, 1904, *56*, 642-876.

[37] Castleton K. B. — An experimental study of the movements of the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1934, *107*, 641-646.

[38] Chalmers T. M., Lewis A. A. & Pawan G. L. S. — Effect of posterior pituitary extracts on renal excretion of sodium and chloride in man. *J. Physiol.*, 1951, *112*, 238-242.

[39] Chu H. I., Liu S. H. & Yu T. F. — Water and electrolyte metabolism in diabetes insipidus. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1941, *46*, 682-685.

[40] Clark W. G. — Effect of adrenalectomy upon intestinal

absorption of sodium chloride. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1939, *40*, 468-470.

[41] Cleghorn R. A., Armstrong G. W. & other. — Response of denervated nictitating membrane and of blood pressure to sympathetic nerve stimulation in adrenalectomized cats. *Am. J. Physiol.*, 1941, *132*, 542-551.

[42] Cohnheim O. — Uber die Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle. *Ztschr. f. Biol.*, 1899, *39*, 443-482.

[43] Collander R. & Barlund H. — Permeabilitatstudien und Chara ceratophylla. *Acta Botan. Fennica*, 1933, *11*, 1.

[44] Combemale P. — In Traité de Physiol. norm. et path., Roger-Binet, t. 11, 419, Paris, 1931.

[45] Cordier D. & Chanel J. — Influence des anesthésiques volatils et des barbituriques sur la vitesse du transit gastrique et l'absorption intestinale des solutions de glucose chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1948, *142*, 1120-1122.

[46] Cordier D. & Chanel J. — Influence de la tension d'oxygène de l'air inspiré sur la vitesse de l'absorption intestinale des solutions de glucose chez le Rat. *J. Physiol.*, 1949, *41*, 151A-153A.

[47] Cordier D., Chanel J. & Pères G. — Modifications de l'absorption intestinale du glucose chez le Rat sous l'influence du percortène (β-d glucoside de désoxycorticostérone). *C.R. Soc. Biol.*, 1951, *145*, 1332-1334.

[48] Cordier D. & Worbe J. F. — Etudes sur l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses chez la Grenouille (Rana esculenta). Influence de la température sur la vitesse d'absorption. *J. Physiol.*, 1954, *46*, 318-322.

[49] Cordier D., Maurice A. & Chanel J. — Influence de la température sur l'absorption intestinale des oses chez la Tanche (Tinca vulgaris). *C.R. Soc. Biol.*, 1954, *148*, 1417-1418.

[50] Corey E. L. — Comparative effects of progesterones and cortico-adrenal extracts on normal, adrenalectomized and other animals. *Am. J. Physiol.*, 1941, *132*, 446-453.

[51] Cori C. F. — Fate of sugar in the animal body. I) Rate of absorption of hexose and pentoses from the intestinal tract. *J. Biol. Chem.*, 1925, *66*, 691.

[52] Cori C. F. & Cori G. T. — Das Schicksal des Zuckers im Tierkörper VII. Der Kohlehydratstoffwechsel nebennierenloser Ratten und Maüse. *J. Biol. Chem.*, 1927, *74*, 473-494.

[53] Cori C. F. — Mammalian carbohydrate metabolism. *Physiol. Reviews*, 1931, *11*, 145-275.

[54] Courrier R. — Contribution à l'histophysiologie du corps thyroïde. *C.R. Soc. Biol.*, 1922, *81*, 869-870.

[55] Courrier R. — Réactions histologiques du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. *C.R. Soc. Biol.*, 1924, *91*, 1274-1276.

[56] Courrier R. & Gros G. — Action de la folliculine chez le Singe mâle impubère. Apparition d'une peau sexuelle. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, *118*, 683-686.

[57] Crutchfield A. J. & Wood J. E. — Urine volume and total renal sodium excretion during water diuresis. *Ann. Int. Med.*, 1948, *28*, 28-40.

[58] Dale H. H. — The action of extracts of the pituitary body. *Biochem. J.*, 1909, *4*, 427-447.

[59] Danielopolu, Simici & Dimitriu. — Inscription graphique de l'intestin grêle chez l'Homme; réflexe oculo-intestinal. *C.R. Soc. Biol.*, 1925, *92*, 1143-1148.

[60] Darrow D. C. & Yannet H. — Changes in distribution of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolyte. *J. Clin. Investigation*, 1935, *14*, 266-275.

[61] Dawson R. F. & Robson J. M. — The pharmacological actions of diethystilboestrol and other oestroegnic and non-oestrogenic substances. *J. Phys.*, 1939, *95*, 420-430.

[62] Deane H. W., Shaw J. H. & Greep R. O. — The effect of altered sodium or potassium intake on the width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex. *Endocrinology*, 1948, *43*, 133-153.

[63] Debre R., Marie J. & coll. — Diabète insipide. Etude de l'élimination des chlorures et du pouvoir concentrateur du rein. *Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1936, *52*, 967-975.

[64] Demoor J. — Rôle de la pression osmotique dans les fonctions du foie, des poumons et des reins. *Arch. int. Physiol.*, 1906, *4*, 340.

[65] Dennis C. — Injury to the mucosa by contact with distilled water. *Am. J. Physiol.*, 1940, *129*, 171-175.

[66] Dennis C. & Visscher M. B. — The influence of various factors upon intestinal absorption involving osmotic work in the unanesthsied dog. *Am. J. Physiol.*, 1940, *129*, 176-181.

[67] Dennis C. & Wood E. H. — Intestinal absorption in the adrenalectomized dog. *Am. J. Physiol.*, 1940, *129*, 182-190.

[68] Dobyns B. M. — Studies on exophthalmos produced by thy-

rotropic hormone. II) Changes induced in various tissues and organs (including the orbit) by thyrotropic hormone and their relationship to Exophthalmos. *Surg. Gynecol. Obst.*, 1946, *89*, 609-617.

[69] Donnét V. & Garnier L. — Action des extraits post-hypophysaires sur l'absorption intestinale de l'eau et la motricité entérique. *J. Physiol.*, 1951, *43*, 717-719.

[70] Donnet V. & Garnier L. — Action du repas sur l'absorption intestinale de l'eau et la motricité entérique. *J. Physiol.*, 1951, *43*, 719-720.

[71] Donnet V. & Garnier L. — Action des mineralo-corticoïdes sur l'absorption intestinale de l'eau naturelle. *J. Physiol.*, 1953, *45*, 105-106.

[72] Donnet V. & Garnier L. — Action des extraits thyroïdiens sur l'absorption intestinale des solutions de ClNa. *J. Physiol.*, 1954, *46*, 346-348.

[73] Donnet V. & Garnier L. — Absorption intestinale des solutions de ClNa. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, *148*, 549-551.

[74] Donnet V. & Garnier L. — Absorption intestinale de l'eau et des sels. *Arch. Sc. Physiol.*, 1954, *VIII*, 205-223.

[75] Donnet V. & Garnier L. — Sur les modifications de la motilité intestinale à l'occasion du repas chez les Chiens porteurs de fistules. *C.R. Soc. Biol.* (Marseille), séance du 1er juillet 1955.

[76] Douglas D. M. & Mann F. C. — Activity of lower part of ileum of dog in relation to ingestion of food. *Am. J. Digest. Dis.*, 1939, *6*, 434-439.

[77] Dow D. & Zuckerman S. — Effect of vasopressin, sex horhormones and adrenal cortical hormone on body-water in axolotls. *J. Endocrinol.*, 1939, *1*, 387-398.

[78] Emery F. E., Matthews C. S. & Tabrath F. L. — Circulatory effects of diethylstilbestrol in cats and rats with a note on intestinal absorption. *Endocrinology*, 1943, *32*, 77-80.

[79] Eser S. & Sipahioglu V. — Action des extraits posthypophysaires sur le système hypophyse antérieure corticosurrénale. *Sem. Hôp., Paris*, 1951, *27*, 3570-3574.

[80] Ewer R. F. — Action de l'injection de pituitrine sur l'équilibre de l'eau chez Bufo regularis Reuss. *J. exp. Biol. G.-B.*, 1950, *27*, 40.

[81] Ferguson J. — Effect of propylene glycol and progesterone on motility of the isolated intestine of the rabbit. *Endocrinology*, 1943, *32*, 57-58.

[82] Ferrebee J. W., Parker D. & col. — Certains effects of desoxycorticostérone. The development of « diabetes insipidus » and the replacement of muscle potassium by sodium in normal dogs. *Am. J. Physiol.,* 1941, *135,* 230-237.

[83] Fisher R. B. & Parsons D. S. — Glucose absorption from surviving rat small intestine. *J. Physiol.* (London), 1949, *110,* 281-293.

[84] Follansbee R. — The osmotic activity of gastrointestinal fluids after water ingestion in rat. *Am. J. Physiol.,* 1945, *144,* 355-362.

[85] Fontaine M. & Raffy A. — Le facteur hypophysaire de rétention d'eau chez les Téléostéens. *C.R. Soc. Biol., Paris,* 1950, *144,* 6-7.

[86] Friedenthal H. — Uber die bei der Resorption der Nahrung in Betracht Kommenden Kräfte. *Arch. f. Physiol.,* 1900, *3-4,* 216-284.

[87] Fujïmaki & Hildebrant. — Uber den Einfluss des Thyroïdins auf die Diurese. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.,* 1924, *102,* 226.

[88] Gaarenstroom J. H. & de Jongh S. E. — Effects of sex hormones on cavity formation in ovarian follicles. *Geneesk. gids,* 1948, *26,* 272-273.

[89] Gaddum J. H. — Some properties of separated active principles of pituitary (posterior lobe). *J. Physiol.,* 1928, *65,* 434-440.

[90] Gaunt R. & Hays H. .W. — Rôle of progesterone and other hormones in survival of pseudopregnant adrenalectomized ferrets. *Am. J. Physiol.,* 1938, *124,* 767-773.

[91] Gaunt R., Birnie J. H. & Eversole W. J. — Adrenal cortex and water metabolism. *Physiol. Rev.,* 1949, *29,* 281-310.

[92] Gaunt R. & Birnie J. H. — Hormones and body water. Thomas edit., Springfield, 1951.

[93] Gellhorn E. & Northup D. — Quantitative investigations on the influence of hormones on absorption. *Am. J. Physiol.,* 1933, *103,* 382-391.

[94] Gellhorn E. & Northup D. — Further quantitative studies in absorption. The influence of Acetylcholin on the absorption of glucose. *Am. J. Physiol.,* 1933, *105,* 684-692.

[95] De Gennes L. & Bricaire H. — La cortico-surrénale et l'excrétion de l'eau. L'eau en biologie et en thérapeutique. III[e] Congrès Méd. int. d'Evian, 1951.

[96] Gibson J. G. & Harris A. W. — Clinical studies of blood

volume; hyperthyroïdism and myxedema. *J. Clin. Investigation*, 1939, *18*, 59-65.

[97] Gilman A. & Goodman L. — Pituitrin anemia. *Am. J. Physiol.*, 1937, *118*, 241-250.

[98] Goldschmidt S. & Dayton A. B. — Studies in the mechanism of absorption from the colon. *Proc. Am. Soc. Biol. Chemists. Balt.*, 1916, *XI*, 12.

[99] Goldschmidt S. — On the mechanism of absorption from the intestine. *Physiol. Rev.*, 1921, *1*, 421-453.

[100] Gollwitzer-Meier & Bröcker. — Untersuchungen über den Wasserhaushalt; über die diuretische Wirkung des Thyroxins. *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1928, *62*, 105-113.

[101] Goudsmit A., Jr., Power M. H. & Bollman J. L. — The influence of gum acacia on renal fonction. *Am. J. Physiol.*, 1939, *126*, p. 505.

[102] Govaerts P. — Influence de la teneur du sérum en albumine et en globuline sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des oedèmes. *Bull. Acad. roy. Med. Belg.*, 1927, *7*, 356.

[103] Gregory R. A. — Some factors influencing the passage of fluid through intestinal loops in dogs. *J. Physiol.* (London), 1950, *111*, 119-137.

[104] Gruber C. M. & Robison P. I. — Influence of pituitary extract, « vasopressin » and « oxytocin » upon intact intestine in unanesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 1929, *36*, 203-226.

[105] Guthrie J. S. & Bargen J. A. — Effect of drugs on different segments of intestine of man. *Surg. Gynec. Obst.*, 1936, *63*, 743-749.

[106] Halpern B. N., Hamburger J. & Mathe G. — Etude des perturbations de l'équilibre hydrique provoquées chez le Chien au moyen de perfusions intestinales. *Arch. Sc. Physiol.*, 1950, *4*, 253-289.

[107] Hambleton B. F. — Note upon the movements of the intestinal villi. *Am. J. Physiol.*, 1914, *34*, 446.

[108] Hamburger H. J. — Über die Bedeutung von Atmung und Peristaltik für die Resorption im Dünn darm. *Zbl. Physiol.*, 1896, *9*, 647-651.

[109] Hamburger H. J. — Über den Einfluss von Salzlösungen auf das Volum tierischer Zellen. *Arch. Anat. u. Physiol.*, 1898, 317-340.

[110] Hamburger H. J. — Osmotischer Drucken und Ionenlehre, 3 Vol., Wiesbaden, 1902, Bergman, éd.

[111] Hamburger H. J. — Der Einfluss des osmotischen Druckes auf das Volum roter Blutkörperchen und das Permeabilitätsproblem. *Biochem. Zeit.*, 1915, *71*, 464.

[112] Hamburger H. J. — Die Zunehmende Bedeutung der Permeabilitätsproblem für Physiologie und Pathologie. *Erg. Physiol.*, 1924, *23*, 77-138.

[113] Hamburger J. & Mathe G. — Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau. 1952, Flammarion, éd.

[114] Hare K., Hickey R. C. & Hare R. S. — The renal excretion of an antidiuretic substance by the dog. *Am. J. Physiol.*, 1941, *134*, 240-244.

[115] Harris J. F., Lloyd C. N. & Lobotsky J. — Some studies of posterior pituitary and adrenal cortical interrelationships in patients with and without cirrhosis of the liver. *J. Clin. Investigation*, 1953, *32*, 885-898.

[116] Harrisson H. E. & Darrow D. G. — Renal function in experimental adrenal insufficiency. *Am. J. Physiol.*, 1939, *125*, 631-643.

[117] Harrop G. A. & Thorn G. W. — Studies on the suprarenal cortex. VI. The effect of suprarenal cortical hormone upon the electrolyte excretion of the intact normal dog. A proposed method of comparative assay. *J. Exp. Med.*, 1936, *65*, 757-766.

[118] Hatafuku J. — Studien über den Wasserhaushalt beim Hunger-Beeinflussung des Wasserhaushaltes durch den Hunger bei hyperthyreotischen Tieren. *Tohok. J. Exp. Med.*, 1933, *21*, 43-76.

[119] Hay M. — The action of saline cathartics. *J. of Anat.*, 1882, *16*, 243-282.

[120] Hays H. W. — Colloquia on Endocrinology. Ciba Foundation, Churchill Ed., 1952, p. 481.

[121] Hechter O., Krohn L. & Harris J. — Effect of estrogen on permeability of uterine capillaries. *Endocrinology*, 1941, *29*, 386-392.

[122] Hechter O., Krohn L. & Harris J. — Effects of estrogens and other steroids on capillary permeability. *Endocrinology*, 1942, *30*, 598-608.

[123] Heidenhain R. — Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarm. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1894, *56*, 579-631.

[124] Heinbecker P. & White H. L. — Hypothalamico-hypophysial system and its relation to water balance in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1941, *133*, 582-593.

[125] Heller H. & Smirk F. H. — Studies concerning the alimentary absorption of water and tissu hydratation in relations to diuresis. *Part. III.* The influence of posterior pituitary hormone on the absorption and distribution of water. *Part. IV.* The influence of anaesthetics and hypotics on the absorption and excretion of water. *J. Physiol.*, (London), 1932, *76*, 283-302.

[126] Heller H. — Effect of neurohypophysial extracts on water balance of lower vertebrates. *Biol. Revs. Cambridge Phil. Soc.*, 1945, *20*, 147-158.

[127] Hermann H. & Morin G. — Mise en évidence d'un réflexe inhibiteur intestino-intestinal. *C.R. Soc. Biol.*, 1934, *115*, 529-531.

[128] Herrin R. C. & Meek W. J. — Distention as a factor in intestinal obstruction. *Arch. Int. Med.*, 1933, *51*, 152-168.

[129] Herrin R. C. — The secretion of ammonia by the small intestine of the dog. *Am. J. Physiol.*, 1940, *129*, 146-154.

[130] Höber R. — Über Resorption im Dünndarm. *Pflügers Arch.*, 1898, *70*, 624; 1899, *74*, 246; 1901, *86*, 199.

[131] Hoffmann F. & Hoffmann E. J. — New Physio-Pathologic aspects of hyperthyreosis. Prensa de la Universidad de Chile, 1944.

[132] Holst J. — Verhandlungsber. 1935, *62*. (Cité W. T. Salter in « The Hormones », Pincus & Thimann).

[133] Horsley V. — Note on a possible means of arresting the progress of myxoedema, cachexia strumipriva and allied diseases. *Brit. Med. J.*, 1890, *1*, 287-288.

[134] Hoskins. — *J.A.M.A.*, 1916, *66*, 733.

[135] Houssay. — Human Physiology, 2e Ed. Mc Graw-Hill Book, Co Inc., 1955.

[136] Huggett A. St. G. — « The physiology of pregnancy » in Toxämias of pregnancy, Ciba Foundation Symposium. Churchill ed., London, 1950, p. 3.

[137] Ingraham R. C. & Visscher M. B. — The influence of various poisons on the movement of Chloride against concentration gradients from intestine to plasma. *Am. J. Physiol.*, 1936, *114*, 681-687.

[138] Ingraham R. C. & Visscher M. B. — Further studies on intestinal absorption with the performance of osmotic work. *Am. J. Physiol.*, 1938, *121*, 771-785.

[139] Isawa S. — Experimentelle studien über den Einfluss verschiedener Hormone auf die Resorption im Darm; über die Resorption des Kochsalzes (article en Japonais). *J. Chosen M.A.*, 1934, *24*, 79-94.

[140] Joliot F., Courrier R., Horeau A. & Sue P. — Influence de la thyroxine sur la pénétration de l'iode radioactif dans la thyroïde. *C.R. Soc. Biol., Paris*, 1945, *139*, 657-660.

[141] Jørgensen, Levi H. & Ussing H. H. — *Acta Physiol., Scandin.*, 1946, *12*, 350.

[142] Kaiser I. H. — Modification by anti-histaminic agents of estrogenic effects on endometrial blood vessels in intraocular transplants. *Fed. Proc.*, 1947, *6*, 139.

[143] Katzenellenbogen. — Der Einfluss der Diffusibilität und der lipoidlöslichkeit auf die Geschwindigkeit der Darmresorption. *Pflügers Arch.*, 1906, *114*, 522-534.

[144] Kimeldorf D. J. & Soderwall A. L. — Changes induced in adrenal cortical zones by ovarian hormones. *Endocrinology*, 1947, *41*, 21-26.

[145] King C. E. — Studies on Intestinal inhibition reflexes. *Am. J. Physiol.*, 1924, *70*, 183-193.

[146] Koch H. & Hents M. J. — *Arch. Internat. Physiol.*, 1943, *53*, 253.

[147] Koefoed-Johnsen V. & Ussing H. — The contributions of diffusion and flow to the passage of D_20 through living membranes. *Acta Physiol. Scand.*, 1953, *28*, 60-76.

[148] Kolls A. C. & Geiling E. M. K. — Beiträge zur Pharmakologie der Extrakte des Hypophysenhinterlappens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1925, *24*, 67-81.

[149] Von Kokas & Gal G. — Resorptionsbeschleunigung durch Hefeextrakt (Arbeiten über Resorption). *Biochem. Ztschr.*, 1928, *205*, 380-387.

[150] Koref O. & Mautner H. — Über die Wirkung des Insulins und des Pituitrins auf den Wasserhaushalt. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, *113*, 114-116.

[151] Korenchevsky V. & Hall K. — Effects of sex hormones on blood in rats. *J. Endocrinol.*, (G. B.), 1945, *4*, 103-108.

[152] Krieger. — Die Menstruation, Berlin, 1889.

[153] Kuhlman D., Ragan C., Ferrebeee & al. — Toxic effects of desoxycorticostérone esters in dogs. *Science*, 1939, *90*, 496-497.

[154] Kuhlman D. — L'eau en biologie et thérapeutique. Congrès Médical International, Evian, 1951, p. 123. Cité par De Gennes & Bricaire.

[155] Lacauchie M. — *C.R. Acad. Sc.*, 1843, *16*, 1125.

[156] Laroche G., Bompard E. & Tremolières J. — A propos de huit cas d'oedème par carence alimentaire. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, 631-635.

[157] Leaf A. — Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water depletion. *J. Cl. Invest.*, 1953, *32*, 868.

[158] Lehmann L. — Du cancer en jante de l'intestin. 1913, Paris, Ollier-Henry, p. 90.

[159] Lesser J. H. & Pareiria M. D. — Electrolytes patterns in gastro-intestinal secretions. *Ann. Surg.*, 1953, *138*, 846-849.

[160] Leubuscher G. — Einfluss von Arzneimitteln auf die Darmresorption. *Verhandl. d. Cong. f. innere Med. Wiesb.*, 1899, *9*, 436-447.

[161] Little J. M., Wallace S. L., Whatley E. C. & Anderson G. A. — Effect of pitressin on the urinary excretion of chloride and water in the human. *Am. J. Physiol.*, 1947, *151*, 174-185.

[162] Lloyd Ch. W. & Lobotsky J. — Serum antidiuretic substances and urinary corticosteroïd in human. *J. Clin. Endocrinol.*, 1950, *10*, 318-329.

[163] Loeb J. — Physiologische Untersuchungen über Ionenwirkungen. *Pflügers Arch.*, 1898, *69*, 1; 1898, *71*, 547.

[164] Loeb J. — On the cause of the influence of ions on the rate of diffusion of water through collodion membranes. *J. Gen. Physiol.*, 1919-1920, *2*, 387-408; 563-576.

[165] Long C. N. H., Katzin B. & Fry E. G. — The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 1940, *26*, 309-344.

[166] Longet F. A. — Traité de Physiologie, tome I, Paris, 1873.

[167] Luetscher J. A. & Axelrad B. J. — Sodium-retaining corticoid in the urine of normal children and adults and of patients with hypoadrenalism or hypopituitarism. *J. Clin. Endocrinol.*, 1954, *14/9*, 1086-1089.

[168] Magee H. E. — The rôle of the small intestine in nutrition. *Physiol. Rev.*, 1930, *10*, 473-505.

[169] Magee H. E. & Reid E. — The absorption of glucose from the alimentary canal. *J. Physiol.*, 1931, *73*, 163-183.

[170] Magee H. E. & Sen K. C. — The influence of electrolytes on the function of the intestinal mucosa. *J. Physiol.*, 1932, *75*, 433-444.

[171] Magendie F. — Précis élémentaire de Physiologie, Paris, 1836, *II*, 180.

[172] Magnus R. & Schaefer E. A. — The action of pituitary extracts upon the Kidney. *Proc. Physiol. Soc. Lond.*, 1901, *2*, IX.

[173] Mahoney W. & Sheehan D. — The effect of total thyroidectomy upon experimental diabetes insipidus in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1935, *112*, 250-255.

[174] Marie J. — Etude de la concentration du ClNa urinaire au cours du diabète insipide. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1942, *58*, 228-230.

[175] Marine D. — Studies on etiology of goiter including Graves' disease (McBride lecture). *Ann. Int. Ped.*, 1930, *4*, 423-432.

[176] Mc Grath E. J. & Hermann I. G. — Influence of estrogens on peripheral vasomotor mechanism. *Ann. Surg.*, 1944, *120*, 607-616.

[177] Mc Intosh C. A. & Owings J. C. — The effect of solutions of pituitary and various drugs on the movements of the small intestine during simple mechanical obstruction. *Arch. Surg.*, 1928, *17*, 996-1016.

[178] Melville K. I. & Stehle R. L. — Actions of pituitary preparations (posterior lobe) upon intestines of rabbit. *J. Pharmacol. & Exp. Ther.*, 1934, *50*, 174-179.

[179] Méthodes d'évaluation de l'insuffisance surrénale. *Ann. Endocrinol.*, 1955, *7*, 40-55.

[180] Mirsky I. A., Stein M. & Paulisch G. — The secretion of an antidiuretic substance into the circulation of rats exposed to noxious stimuli. *Endocrinology*, 1954, *54*, 491-505.

[181] Miura Y. — Versuche über die Wirkungen der Hypophysenauszüge auf die Harnsekretion. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1925, *107*, 1-19.

[182] Moehlig R. E. & Jaffe L. — Syndrome simulating diabetes insipidus in dogs induced by D.O.C.A.; clinical observation of syndrome with addition of tetany. *J. Lab. Clin. Med.*, 1942, *27*, 1009-1012.

[183] Morel F. — Conceptions actuelles sur les mécanismes des échanges d'eau et d'électrolytes à travers quelques membranes biologiques. Colloque National N° 6 du C.N.R.S., Marseille, 26-29/1, 1953, pp. 25-37.

[184] Morin G. — Thèse doctorat sciences naturelles, 1935, Lyon.

[185] Morin G. & Garnier L. — Sur les caractères du réflexe inhibiteur intestino-intestinal étudié en expérimentation chronique. *C.R. Soc. Biol.*, Marseille, séance du 1er juillet 1955.

[186] Morrisson S. & Deldman M. — Experimental study of effect of thyroïd on motility of gastro-intestinal tract. *Am.J. Digest. Dis.*, 1939, *6*, 549-556.

[187] Mujïca N., Huidobro F. & Vargas L. — Eliminacion urinaria del acido citrico y accion del estradiol. *Rev. de med. y Aliment.*, 1945, *6*, 189-191.

[188] Mulinos M. G., Spingarn C. L. & al. — A diabetes insipidus-like condition produced by small doses of D.O.C.A. in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1941, *135*, 102-112.

[189] Naegeli K. & Cremer K. — Pflanzen physiologische Untersuchungen, t. I, Zurich, 1855.

[190] Nasset E. S. & Parry A. A. — Passage of fluid and certain dissolved substance through the intestinal mucosa as influenced by changes in hydrostatic pressure. *Am. J. Physiol.*, 1934, *109*, 614-625.

[191] Nobecourt P. & Vitry G. — Modifications de l'eau distillée et des solutions chlorurées sodiques dans l'intestin grêle du Lapin. *Arch. Physiol. et Path. Gén.*, 1904, *6*, 733-744.

[192] Ochsner A., Gage I. M. & Cutting R. A. — The value of drugs in the relief of ileus (an experimental study). *Arch. Surg.*, 1930, *21*, 924-958.

[193] Ojetti F. — Ricerche sulla influenza dell'ormone P.H. sulla fase ematica del ricambio idrico. *La Clinica Bologna*, 1948, *11/2*, 102-105.

[194] Omi K. — *Pflügers Arch.*, 1904, *126*, 439.

[195] Omi K. — Resorptionsversuche an Hunden mit Dünndarmfisteln. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1909, *126*, 428-452.

[196] Parkes A. S. — Colloquia on endocrinology, Ciba foundation, vol. 4, 1952.

[197] Parry A. A. & Nasset E. S. — Some factors in the absorption of fluid from the intestine. *Am. J. Physiol.*, 1933, *105*, p. 78.

[198] Philipps & Van Slyke. — (Méthode) in *Actualités biochimiques* (Florkin), 1946, *4*, 5.

[199] Pincus G. — The Hormones. Vol. II. Ac. Press. inc. Publ., N.Y., 1950.

[200] Prescott D. M. & Zeuthen E. — Comparizon of water diffusion and water filtration across cell surfaces. *Acta Physiol. Scand.*, 1953, *28*, 77-94.

[201] Pringsheim, cité par Vles F. — L'osmose et les propriétés qui sont liées à la concentration des solutions. 1 vol., Paris, 1927, Vigot éd.

[202] Quigley J. P. & Barnes B. O. — Action of insulin on the mobility of the gastro-intestinal tract. VI. Antagonistic action of Posterior Pituitary lobe preparations. *Am. J. Physiol.*, 1930, *95*, 7-12.

[203] Rabinovitch J. — Factors influencing the absorption of water and chlorides from the intestine. *Am. J. Physiol.*, 1927, *82*, 279-289.

[204] Radcliffe. — Observations on the relationship of the thyroid to the polyuria of experimental diabetes insipidus. *Endocrinology*, 1943, *32*, 415-421.

[205] Ragan C., Ferrebee J. W. & al. — A syndrome of polydipsia and polyuria induced in normal animals by desoxycorticosterone acetate. *Am. J. Physiol.*, 1940, *131*, 73-78.

[206] Ranson S. W. & Magoun H. W. — Hypothalamus. *Ergebn. d. Physiol.*, 1939, *41*, 56-163.

[207] Rees M. H. — The influence of pituitary extracts on the absorption of water from the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1920, *53*, 43-48.

[208] Rees M. H. — The influence of pituitary extracts on the absorption of water from the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1922/23, *63*, 146-150.

[209] Reid E. W. — A comparison of the diffusion into serum and absorption by the intestine of peptone and glucose. *J. Physiol.*, 1897, *21*, 408-425.

[210] Rhorer L. — Oldatok resorptioja a belben. *Közlemènyek az összahasontito élettan ès kortan köreböl*, 1906, *6*, 91-103.

[211] Roepke R. R. & Visscher M. B. — Osmotic relationship between blood plasma and intestinal fluid during absorption. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1939, *41*, 500-503.

[212] Rogoff J. M. & Stewart G. N. — Studies on adrenal insufficiency in dogs. I. Control animals not subjected to any treatment. *Am. J. Physiol.*, 1926, *78*, 683-710.

[213] Roscoe M. H. & Donaldson G. M. M. — Blood in pregnancy; blood volume, cell volume and haemoglobin mass. *J. of Obst. & Gynaecol. of Brit. Emp.*, 1946, *53*, 527-538.

[214] Rowson R. W. — Factors wich influence the physiological reactions of the thyroid-stimulating hormone of the pituitary. Colloquia on Endocr., Ciba Foundation, IV, 1952, pp. 294-310.

[215] Saito T. — Über den Einfluss der Schilddrüse auf die Permeabilität der Froschaut für Farbstoffe. *Fol. endocrin. Jap.*, 1930, *VI*, 19-20 (dtsch. Zusammenfassung).

[216] Sawyer W. H., Travis D. F. & Levinsky. — Identity and specificity of frog water-balance principle of posterior pituitary extract. *Am. J. Physiol.*, 1950, *163*, 364-369.

[217] Sawyer W. H. — Effect of posterior pituitary extract on

permeability of frog skin to water. *Am. J. Physiol.*, 1951, *164*, 44-48.

[218] Schulz F. H. & Knobloch H. — Menstruation und innere Medizin Veib G. Thieme. Leipzig, 1954.

[219] Scow R. D. & Foglia V. G. — Effect on neonatal thyroidectomy, age and sex on intestinal absorption and tolerance of orally administered glucose in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1951, *166*, 541-549.

[220] Segalof cité par Année Endocrinologique 1952, p. 186.

[221] Seitz L. — Biologie der Placenta ; pathologischer Teil ; die pathologische Biologia der Placenta und die wichtigsten chemisch-physikalischen und biologischen grundlagen der Schwangerschaftstoxikosen. *Arch. Gynäk.*, 1929, *137*, 410.

[222] Selye H. — Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica Univ. of Montreal, Montreal, Canada, 1948.

[223] Shamoff V. N. — Concerning the action of various pituitary extracts upon the isolated intestinal loop. *Am. J. Physiol.*, 1916, *39*, 268-278.

[224] Shannon J. A. — The control of the renal excretion of water. I. The effect of variations in the state of hydration on water excretion in dogs with diabetes insipidus. *J. Exp. Med.*, 1942, *76*, 371-386.

[225] Sharpey-Schafer E. P. & Schrire. — Effect of oestrogens on the urinary volume. *Lancet*, 1939, *2*, 973-974.

[226] Simpson S. A., Tait J. F. & Bush I. E. — Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. *Lancet*, 1952, *263*, 226-227.

[227] Spee F. — Beobachtungen über den Bewegungsapparat und die Bewegung der Darmzotten, sowie deren Bedeutung für den Chylusstrom. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1885, 159-188.

[228] Starling E. H. — Principles of human physiology. 1 vol., Londres, 1920, Churchill éd.

[229] Stein L. & Wertheimer E. — Effect of adrenalectomy on intestinal absorption involving osmotic work in rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1941, *46*, 172-174.

[230] Steinglass P., Gordon A. S. & Charipper H. A. — Effect of castration and sex hormones on blood of rat. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1941, *48*, 169-177.

[231] Sterling K. — The turnover rate of serum albumin in man as measured by 131 I tagged albumin. *J. Clin. Investig.*, 1951, *30*, 1228-1237.

[232] Stewart W. C. — Effect of mammalian (posterior lobe) pituitary extract on water balance of frogs when placed

in different osmotic environments. *Am. J. Physiol.*, 1949, *157*, 412-417.

[233] Stickney J. C., Northup D. W. & Van Liere E. J. — Systematic blood pressure as a factor in the absorption of saline from the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1947, *150*, 466-470.

[234] Stutinsky F. — Action des extraits hypophysaires associés au « subtosan » sur la réaction de Brunn chez le Crapaud. *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1947, *141*, 477-479.

[235] Swingle W. W. — Studies on the functional significance of the suprarenal cortex. I. Blood changes following bilateral epinephrectomy in cats. *Am. J. Physiol.*, 1926, *79*, 666-678.

[236] Thienes C. H. & Hockett A. J. — Decreased absorption from alimentary tract following injection of posterior pituitary extract. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1931, *16*, 843-849.

[237] Thomson K. J., Mc Gregor M., Hirsheimer A. & al. — Studies on the circulation in pregnancy. III. Blood volume changes in normal pregnant women. *Am. J. Obstet. & Gynec.*, 1938, *36*, 48-59.

[238] Thorn G. W. & Harrop G. A. — Sodium retaining effect of sex hormones. *Sciences*, 1937, *86*, 40.

[239] Török B. — Die Bedeutung der Oberflächenspannung bei den Resorption-vorgängen. *Zbl. Physiol.*, 1906, *20*, 206-209.

[240] Traube J. — Der Oberflächendruck und seine Bedeutung im Organismus. *Pflüger Arch.*, 1904, *105*, 559-572.

[241] Tsutsulopulos G. — Sexualhormone und Darmtätigkeit unter besonderer Berücksichtigung der Schwangerschafsdarmatonie. *Arch. f. Gynäkologie*, 1939, *168*, 608-655.

[242] Tyslowitz R. & Dingemanse E. — Effect of large doses of estrogens on the blood picture of dogs. *Endocrinology*, 1941, *29*, 817-827.

[243] Ussing H. H. — Transport of ions across cellular membranes. *Physiol. Rev.*, 1949, *29*, 127-155.

[244] Ussing H. H. & Zerahn K. — Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin. *Acta Physiol. Scand.*, 1951, *23*, 110-127.

[245] Van Liere E. J. & Vaughan P. E. — The influence of anoxia on the absorption of sodium chloride and sodium sulfate from the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1940, *129*, 618-622.

[246] Van Liere E.J., Stickney J. C. & Northup D. W. — The effect of stimulation of the carotid sinus region on absorp-

tion of chloride from the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1947, *150*, 149-152.

[247] Verney E. B. — Rôle de la neurohypophyse. L'eau en biologie et thérapeutique. *III^e Congrès médical international*, Evian, 1951.

[248] Verzar F. & Von Kokas E. — Die Rolle der Darmzotten bei der Resorption. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1927, *217*, 397-412.

[249] Verzar F. — Handbuch d. norm. u. Path. Physiol., t. IV, *3*, 1929, Berlin.

[250] Verzar F. & McDougall E. J. — Absorption from the intestine. Ch. IV, Longmans, Green and C°, 1936.

[251] Verzar F. & Sailer E. — Glukose-Resorption und alkalische Phosphatase des Dünndarmes nach Adrenalektomie, bei mit NaCl behandelten Tieren. *Helv. Physiol. & Pharmacol. Acta.*, 1952, *10*, 247-258.

[252] Visscher M. B., Varco R. H., Carr C. W., Dean R. B. & Erickson D. — Sodium ion movement between the intestinal lumen and the blood. *Am. J. Physiol.*, 1944, *141*, 488-505.

[253] Visscher M. B., Fetcher E. Jr., Carr C. W., Gregor H. P., Bushey M. S. & Barker D. E. — Isotopic tracer studies on the movement of water and ions between intestinal lumen and blood. *Am. J. Physiol.*, 1944, *142*, 550-575.

[254] Visscher M. B., Roeke R. R. & Lifson N. — Osmotic and electrolyte concentration relationships during the absorption of autogenous serum from ileal segments. *Am. J. Physiol.*, 1945, *144*, 457-463.

[255] Visscher M. B. & Roepke R. R. — Influence of induced changes in blood plasma osmotic activity on intestinal absorption. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1945, *60*, 1-4.

[256] Voit C. & Bauer J. — Uber die Aufsaugung im Dick- und Dündarme. *Ztschr. f. Biol.*, 1869, *5*, 536-570.

[257] Volta D. — *Arch. di Fisiol.*, 1920, *18*, 97.

[258] Vries H., de. — Plasmolytische studien über die Wand der Vacuolen. *Jahrb. Wiss. Bot.*, 1885, *16*, 465.

[259] Wallace G. B. & Cushny A. R. — Über Darmresorption und die salinischen Abführmittel. *Pflüger's Arch.*, 1899, *77*, 202-209.

[260] Wells B. B. & Kendall E. C. — The influence of the adrenal cortex in phlorhizin diabetes. *Proc. Staff. Meeting Mayo Clinic*, 1940, *15*, 565-573.

[261] Wells H.S. — The passage of material through the intes-

tinal wall. I) The relation between intra-intestinalpressure and the rate of absorption of water. *Am. J. Physiol.*, 1931, *99*, 209-220.

[262] Wells H. S. & Johnson R. G. — The intestinal villi and their circulation in relation to absorption and secretion of fluid. *Am. J. Physiol.*, 1934, *109*, 387-402.

[263] Wells H. S. — The balance of physical forces which determine the rate and direction of flow of fluid through the intestinal mucosa. *Am. J. Physiol.*, 1940, *130*, 410-419.

[264] Wertheimer E. — Weitere Studien über die Permeabilität lebender Membranen. V. Mitl. über die Kräfte, die die Wasserbewegung durch eine lebende Membran bedingen. *Pflügers Arch.*, 1923, *201*, 591-602.

[265] Westra J. J. & Selle N. A. — Effect of barbiturates on the absorption of glucose from intestinal loops. *Am. J. Physiol.*, 1934, *109*, P109.

[266] White H. L., Warren, Rainey R., Monaghan B. & Harris A. S. — Observations on intestinal movements on an unasthetized human subject. *Am. J. Physiol.*, 1934, *108*, 449-457.

[267] Winkler A. W., Lavietes P. H., Robbins C. L. & Man E. B. — Tolerance to oral thyroid and reaction to intravenous thyroxine in subjects without myxedema. *J. Clin. Investig.*, 1943, *22*, 535-544.

[268] Winter C. A., Ingram W. R. & al. — Sodium and chloride balance in cats as affected by diabetes insipidus, adrenal insufficiency, and pitressin injections. *Endocrinology*, 1941, *28*, 535-544.

[269] Wintrobe. — Clinical hematology. 3rd. ed., Lea & Febiger.

[270] Wix G., Fekete G., Bonta J. & Horvath I. — Hormonal influences on glucose resorption from the intestine. IV. The effect of cortine on the resorption of glucose. *Acta Physiol. Acad. Sc. Hungar*, 1951, *2*, 459.

[271] Wolff L.H. — Effect of certain parenterally administered drugs on colon of dog. *Am. J. of dig. dis.*, 1939, *6*, 243-249.

[272] Zuckerman S., Palmer A. & Hanson D. A. — Effect of steroid hormones on water content of tissues. *J. Endocrinology*, 1950, *6*, 261-276.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 5

Chapitre premier

Evolution des faits et des idées sur la résorption intestinale de l'eau et des sels 9

A. — Conception et données expérimentales classiques .. 9

I. — Facteurs externes 12
II. — Facteurs internes 20
III. — Essai d'une interprétation globale 22

B. — Conceptions et données expérimentales sur l'intervention des glandes endocrines 23

I. — Recherches utilisant l'eau et le ClNa 24
II. — Recherches utilisant les solutions de glucose 26

Chapitre II

Critique des techniques expérimentales 31

A. — Etude des solutions immobilisées 31
B. — Etude des solutions perfusées 32
C. — Méthode des segments intestinaux isolés 33

Chapitre III

Méthode expérimentale personnelle 37

Chapitre IV

Relations entre la pression osmotique des solutions de perfusion et leur taux d'absorption 47

Chapitre V

Evolution de l'absorption au cours de la digestion 55

Chapitre VI

Rôle des hormones post-hypophysaires 61

Chapitre VII

Rôle de la Thyroïde 77

Chapitre VIII

Rôle des hormones sexuelles femelles 91

Chapitre IX

Rôle des minéralo-corticoïdes 103

Chapitre X

Aspect intestinal de la Thermorégulation 113

Conclusions générales 117

Résumé 120

Bibliographie 123

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN -- GAP
Dépôt légal 13 - 1959